

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE – PHARMACIE D'ALGER

Année 1972 – N°

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le

1972

PAR

Lylia, Hombarka BOUAROUR

Née le 2 mai 1942 à HELIOPOLIS

**QUELQUES ASPECTS DE LA PHARMACODYNAMIE
DE LA RIFAMPICINE DANS LE TRAITEMENT
DE MALADES TUBERCULEUX**

Membres du Jury :

M. P. CHAULET, Maître de Conférence, Agrégé (Phtisiologie)

Président

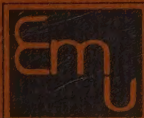
M. D. LARBAOUI, Maître de Conférence, Agrégé (Phtisiologie)

M. P. COLONNA, Maître de Conférence, Agrégé (Maladie du sang)

Mme F. BOULAHBAL, Maître de Conférence, Agrégé (Microbiologie)

} Juges

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE — PHARMACIE D'ALGER

Année 1972 — N°

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Lylia, Hombarka BOUAROUR

Née le 2 mai 1942 à HELIOPOLIS

**QUELQUES ASPECTS DE LA PHARMACODYNAMIE
DE LA RIFAMPICINE DANS LE TRAITEMENT
DE MALADES TUBERCULEUX**

Membres du Jury :

M. P. CHAULET, Maître de Conférence, Agrégé (Phtisiologie)

Président

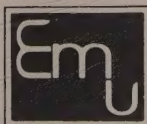
M. D. LARBAOUI, Maître de Conférence, Agrégé (Phtisiologie)

M. P. COLONNA, Maître de Conférence, Agrégé (Maladie du sang)

Mme F. BOULAHBAL, Maître de Conférence, Agrégé (Microbiologie)

} Juges

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

oOo

Je dédie cette thèse :

- A mon Père, à ma Mère :

Dont la compréhension, le soutien matériel et moral me furent si précieux tout au long de mes études.

Ils ont si longtemps attendu ce premier travail ; nous le leur offrons de tout coeur : bien léger témoignage de notre amour et de notre reconnaissance.

- A mes Frères et Soeurs :

Pour l'affection dont ils m'ont entourée et l'aide immense qu'ils m'ont apportée.

- A ma Tante,

- A tous mes Parents,

- A tous mes Amis,

- A tous les dialysés du Centre Edouard Rist à Paris,

- A tout le personnel médical du Centre Edouard Rist.

A nos Juges

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Agrégé C. LAFARRE :

Monsieur le Professeur Agrégé P. CHAULET

Nous lui devons reconnaissance de l'intérêt
qu'il veut bien nous témoigner en acceptant de juger
notre modeste travail.

Qui a accepté avec la plus grande bienveillance
de nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé P. CHAULET :

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de
notre gratitude et de notre respect.

En signe de notre respectueuse gratitude pour
les conseils qu'il nous a donnés et l'intérêt qu'il
nous a toujours porté.

Après de lui, nous avons trouvé le plus grand
appui dans les circonstances importantes.

Madame le Professeur Agrégé Y. BOUTHAUD :

Qui nous fait l'honneur de juger notre travail.

Qu'elle nous permette de lui exprimer notre
profonde gratitude.

A mes Juges

Monsieur le Professeur Agrégé D. LARRAOUI :

Nous lui sommes reconnaissants de l'intérêt qu'il veut bien nous témoigner en acceptant de juger notre modeste travail.

Monsieur le Professeur Agrégé P. COLONNA :

En gage de notre respectueuse gratitude pour les conseils qu'il nous a donnés et l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

Après de lui, nous avons trouvé le plus grand appui dans les circonstances importantes.

Madame le Professeur Agrégé F. BOULAHBAL :

Qui nous fait l'honneur de juger notre travail.

Qu'elle nous permette de lui exprimer notre profonde gratitude.

A Mademoiselle le Docteur DELONS :

Médecin-chef d'hémodialyse du Centre Edouard Rist à Paris.

Par sa constante sollicitude, par sa bonté agissante, elle nous fut d'un immense réconfort en des circonstances pénibles.

Nous l'assurons de notre reconnaissance et de notre entier dévouement.

A Monsieur le Docteur THIBIER :

Médecin-Directeur du Centre Edouard Rist Paris.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il a dès le début bien voulu témoigner un vif intérêt pour ce travail et il nous y a aidé par les facilités matérielles qu'il nous a accordées.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur J.N. VIVIEN :

Médecin-adjoint au Centre Edouard Rist.

Il a inspiré et dirigé l'essentiel de cette thèse. Il nous a permis de mener à bien cet ouvrage tant par son aide constante que par sa bienveillante attention.

Nous l'en remercions très sincèrement.

A Monsieur le Docteur A. LEPEUPLE :

Médecin-adjoint du Centre Edouard Rist.

En hommage respectueux.

Au Professeur Agrégé ABDELMOUMENE :

Doyen de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger.

Qui nous a toujours témoigné en toutes circonstances
la plus aimable bienveillance.

Après de qui, nous avons toujours trouvé
compréhension et conseil.

En hommage de notre profonde reconnaissance et en
témoignage de notre respectueux attachement.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux d'Alger :

Nous sommes heureux de leur témoigner notre grande
reconnaissance pour l'enseignement médical qu'ils nous
ont prodigué.

Au Professeur Agrégé J. GROSSET :

Institut Pasteur, Paris.

Nous lui devons notre profonde reconnaissance
pour les dosages microbiologiques minutieux qu'il
a bien voulu effectuer sur nos échantillons de
sérum sanguin à plusieurs reprises.

Aux Laboratoires LEPETIT :

Avec mes remerciements.

A tous ceux qui m'ont aidée, je chante ma reconnaissance
"car (ils ont) été pour moi un protecteur et un soutien"
et (ils ont) délivré mon corps de la ruine.

(L'Ecclésiastique)

I N T R O D U C T I O N

La Rifampicine, dérivé semi-synthétique de la Rifamycine SV est un médicament dont l'activité sur le bacille tuberculeux est remarquable.

De nombreuses études ont été faites in-vitro et la Rifampicine est actuellement utilisée en phtisiologie dans le monde entier.

La bibliographie des travaux portant sur l'efficacité clinique de ce médicament est déjà très étendue.

Par contre, la pharmacocinétique n'est encore qu'imparfaitement connue, et n'a été l'objet que de travaux restreints.

C'est pourquoi, il ne nous a pas paru inutile de rapporter ici les constatations pharmacodynamiques relevées dans notre clientèle.

C H A P I T R E I

MATERIEL et METHODE

1 - Etude menée sur la clientèle du Centre Edouard Rist à Paris

Il s'agit de jeunes adultes, hommes et femmes, de races différentes, étudiants pour la plupart et atteints de tuberculose pulmonaire.

Aucun de ces malades n'avaient reçu de Rifampicine avant le début de l'étude.

2 - Traitement auquel ils sont soumis

a - Traitement schématique

D'une façon schématique, ils reçoivent de la Rifampicine associée à de l'I.N.H. pendant 1 an, de l'Ethambutol est prescrit les deux ou trois premiers mois du traitement, afin de pallier à une résistance primaire éventuelle à l'I.N.H.

b - Dose utilisée

En ce qui concerne la Rifampicine, en pratique, on administre deux gélules par jour, soit 600 mg., en une seule prise à jeûn, ingérée 1/2 heure avant le petit déjeuner.

Pour l'I.N.H., on prescrit une fois par 24 heures, une dose fournissant une concentration sérique en i.N.H. active comprise entre 1 mcg. et 2 mcg. trois heures après la prise buccale.

Quant à l'Ethambutol, 20 mg./kg. sont donnés en une prise unique par 24 heures.

3 - Dosage de la Rifampicine

Ils sont faits soit à l'Institut Pasteur, soit au Laboratoire Central de la Salpêtrière, la Pitié par le Professeur Grosset.

Technique : la méthode de dosage employée est la méthode de diffusion en gélose de Heatley avec les modifications importantes apportées par Chabbert et Boulingre signalée dans le travail G. Porven et C. Canetti (30). Ce dosage microbiologique consiste à mesurer, comparativement à un système-étalon, l'inhibition produite par des disques imprégné de sérum à tester sur le développement d'une culture bactérienne en couche mince de gélose.

Les germes-tests sont constitués par *Bacillus brevis* et *Sarcina lutea*. Ces dosages sont faits dans le sérum sanguin.

C H A P I T R E I I

RESULTATS des MESURES

A - RESULTATS INDIVIDUELS

Il existe une assez grande variabilité des taux plasmatiques, d'un jour à l'autre, chez les mêmes malades et entre des malades donnés.

1 - Stabilité de la concentration sérique dans le temps :

a - Stabilité quotidienne sur une durée de cinq jours

L'étude de cette stabilité faite sur 18 malades traités au Centre Edouard Rist a déjà été publiée par Canetti et collaborateurs (3),

Nous reproduisons ici le résultat de ce travail.

Le dosage des concentrations sériques a été fait tous les jours trois heures après la prise à jeûn de 600 mcg. de Rifampicine pendant cinq jours de suite.

Ce protocole a été appliqué, soit :

- au début du traitement chez 6 malades
- après 1 mois de traitement chez 6 malades
- après 2 mois de traitement chez 6 malades.

Les résultats obtenus sont consignés dans trois séries de tableaux (n° 1, 2, 3).

A la troisième heure, les taux moyens (moyenne de 6 malades) sont de 11,5 mcg./ml. avant le début du traitement de 4,7 mcg./ml. le premier mois du traitement, de 9,1 mcg./ml. le deuxième mois de traitement.

Taux de AMP

Groupe de O MOIS de Traitement

N°	NOMS	Sexe	Dose/Kg mg/kg	Jour de Prél.	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H
1	GIA..	F	10,34	1er	20	2ème	11	3ème	17	4ème	5,6	5ème	7,8
2	GUE..	F	11,43	1er	9,4	2ème	11	3ème	13	4ème	7,9	5ème	7,8
3	DUM..	F	11,57	1er	11	2ème	12	3ème	13	4ème	7,5	5ème	10
4	MOH..	M	9,44	1er	14	2ème	14	3ème	2,5	4ème	9,6	5ème	9,6
5	DOU..	M	9,84	1er	8	2ème	7	3ème	6,5	4ème	7,9	5ème	6,2
6	EGA..	M	9,66	1er	7	2ème	7	3ème	1,3	4ème	7,4	5ème	6,8

Taux de AMP

Groupe de 1 MOIS de Traitement

N°	NOMS	SEXE	Dose mg/kg	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H
1	QUI..	F	11,25	1er	3,7	2ème	3,6	3ème	6	4ème	6	5ème	5,2
2	GAR..	M	7,99	1er	5,2	2ème	4,6	3ème	4,3	4ème	6	5ème	4,7
3	HEN..	M	8,70	1er	7	2ème	5,6	3ème	7	4ème	4,7	5ème	6,7
4	TOU..	M	9,7	1er	5,2	2ème	5,1	3ème	5,4	4ème	4,7	5ème	4,8
5	COQ..	M	6,51	1er	2,8	2ème	4	3ème	3	4ème	3,2	5ème	1,2
6	MAR..	M	9,91	1er	4,8	2ème	4,2	3ème	5,2	4ème	0	5ème	4,7

Prise de
sang 3H1/2
à 4 heures
après la
prise d'AMP

non prise
d'AMP

Taux de AMP

Groupe de 2 MOIS de Traitement

N	NOMS	SEXE	Dose mg/kg	Jour de Prél	Taux Sér mcg/ml 3H de Prél	Jour de Prél	Taux Sér mcg/ml 3H de Prél	Jour de Prél	Taux Sér mcg/ml 3H de Prél	Jour de Prél	Taux Sér. mcg/ml 3H.		
1	MEN..	F	11,41	1er	11	2ème	10	3ème	11	4ème	12	5ème	12,5
2	CHI..	F	10,81	1er	12	2ème	12	3ème	11	4ème	11	5ème	12
3	VAS..	F	10,99	1er	8	2ème	7,4	3ème	2H 1/2 à 3H 1/2 après la prise AMP	4ème	12	5ème	12,5
4	AUC..	M	10,52	1er	11	2ème	10	3ème	3,5 prise, petit Rej. avec AMP	4ème	9,4	5ème	9,4
5	PEZ..	M	8,78	1er	10	2ème	10	3ème	10	4ème	9,8	5ème	10
6	POT..	M	8,36	1er	5,2	2ème	5,4	3ème	5,6	4ème	0,2?	5ème	6

Si l'on examine individuellement les valeurs trouvées quotidiennement sur une durée de cinq jours, on voit que de grandes variations s'observent autour de la valeur moyenne, les auteurs cités ont calculé le coefficient de variation V propre à chaque malade :

$$V = \frac{100 \sqrt{\text{variance}}}{\bar{y}}$$

Les valeurs trouvées sont grandes, indiquant une grande amplitude de variation quotidienne.

La moyenne des coefficients de variation, dans les trois groupes de 6 malades, s'établit ainsi :

- à 0 mois de traitement 32,43
- à 1 mois de traitement 17,41
- à 2 mois de traitement 16,04.

On voit donc que :

a) - Les variations quotidiennes de la concentration sérique fournie, chez un même malade, par une dose constante de 600 mcg. par jour, sont d'assez grande amplitude.

b) - Cette amplitude est particulièrement grande au début du traitement, et se stabilise à une valeur plus basse à partir du premier mois de traitement.

b - Stabilité à long terme sur une durée de quelques mois

Les différences quotidiennes signalées par les auteurs précédents se retrouvent lorsqu'on étudie la stabilité au long cours, mois après mois.

Pour notre part, nous avons étudié la répartition des taux sériques chez 38 malades recevant 600 mg. de Rifampicine en une seule prise par 24 heures, étudiés :

- au début du traitement
- ou après un mois de traitement.

Les résultats sont reportés sur les figures 1 et 2 tirés des tableaux suivants :

Tableau n° 4

Taux de Rifampicine dans le sérum trois heures
après administration de 600 mcg par voie orale.

(concentrations au temps 0 et au bout de un mois de traitement)

- Méthode Bacillus brevis -

N°	Sexe	Poids kg	Dose/kg (mg)	<u>3 heures</u>		Diffé- rence	%
				Concentra- tions au temps 0	Concentra- tions à 1 Mois		
1	F	45,700	13,5	20	15	5	-25 %
2	M	78,450	7,6	7,5	3,2	4,3	-58 %
3	M	54,300	11	12	6	6	-50 %
4	M	65	9,2	13	8,2	4,8	-37 %
5	F	57,500	10,4	11	4,7	6,3	-57 %
6	M	63,150	9,5	5,4	5,5	0,1	- 2 %
7	M	58,500	10,2	1,8	2,4	-0,6	+33 %
8	M	53,300	11,3	5,2	12	-6,8	+30 %
9	F	63,200	9,5	4,5	6,5	-2	+45 %
10	M	54,300	11	14	6,5	7,5	-53 %
11	M	61,200	9,8	4,6	3,1	1,5	-32 %
12	M	67,3	8,9	14	3,9	11,1	-79 %
13	M	67,3	8,9	4,2	2,3	1,9	-45 %
14	M	56	10,5	12,5	1,3	11,2	-89 %
15	F	51,600	11,6	10,5	3	6,5	-62 %
16	M	72,5	8,3	12	6,2	5,8	-48 %
17	M	64,9	9,28	11	5,3	5,7	-52 %
18	M	51,700	9,8	5,2	5,1	0,1	- 2 %
19	F	52,800	11,4	13	6,8	6,2	-47 %
20	M	62,400	9,65	5,4	6,1	-0,7	+12 %
21	F	61,200	9,8	12,5	5,6	6,9	-56 %

- Tableau n° 4

N°	Sexe	Poids kg	Dose/kg (mg)	<u>3ème heure</u>		Diffé- rence	%
				Concentra- tions au temps 0	Concentra- tions à 1 Mois		
22	M	57,400	10,5	12,5	7,8	4,7	-37 %
23	M	64,400	9,35	0,92	3,6	-2,7	+93 %
24	M	59	10,02	15	3,7	9,3	-71 %
25	M	66,2	9,1	0,3	1,6	- 1,3	+33 %
26	F	55,4	10,8	8	7,6	1,6	-29 %
27	F	62,200	9,6	17,5	5,4	12,1	- 76 %
28	M	52,5	11,4	13,5	9	4,5	- 33 %
29	M	57,500	10,4	13,5	10	3,5	-25 %
30	F	58,1	10,32	12,5	9	3,5	-28 %
31	F	54,800	10,9	14	10	4	-28 %
32	F	56,7	10,6	4,8	13,5	-8,7	+81 %
33	F	39,300	15,2	12	6	6	-50 %
34	M	76,4	7,9	15	3,7	11,3	-75 %
35	M	47	12,8	20	13	7	-35 %
36	F	46,5	12,9	32	19,9	12,1	-37 %
37	F	49,3	12,2	10,5	8,2	2,3	-22 %
38	F	44	13,6	15	6,9	8,1	-54 %

Total : 414,3 257,6

moyenne : 10,9 mcg/ml

moyenne : 6,7 mcg/ml

Tableau n° 5

Taux de Rifampicine dans le sérum 6 heures après administration de 600 mcg par voie orale.

- Méthode sur *Bacillus brevis* -

N°	Sexe	Poids kg	Dose/kg (mg)	6ème heure		Diffé- rence	%
				Concentra- tion sérique au temps 0	Concentra- tion sérique au bout de 1mois		
1	M	76,400	7,88	5,4	0,83	4,57	-84 %
2	M	78,450	7,6	3,25	0,85	2,40	-73 %
3	F	61,200	9,8	6,2	1,5	4,70	-75 %
4	F	62,200	9,65	9	2,2	6,8	-75 %
5	F	63,200	9,5	0,95	1,75	-0,80	+84 %
6	M	62,400	9,64	3,3	1,4	1,90	-57 %
7	F	57,500	10,4	4	5,5	-1,5	+57 %
8	F	55,400	10,8	2,9	2	0,90	-31 %
9	F	58,100	10,32	5,8	3,2	2,60	-45 %
10	F	57,500	10,4	7,6	3,3	4,30	-56 %
11	F	54,800	10,9	8,4	4	4,4	-52 %
12	F	56,700	10,6	3,6	6,2	-2,6	+72 %
13	F	49,700	12	11,5	4	7,5	-65 %
14	F	49,850	12	3,10	3,25	-0,15	- 5 %
15	F	52,800	11,4	10	1,4	8,6	-86 %
16	F	51,600	11,6	8,10	0,29	7,81	-96 %
17	F	49,300	12,2	4,1	4,2	-0,1	+ 2 %
18	M	47	12,8	11	4,2	6,8	-61 %
19	F	45,5	13,1	18	8,2	10,2	-56 %
20	F	44	13,6	3	1,3	1,7	-56 %
21	F	45,700	13,5	11,5	5,5	6	-52 %

Tableau n° 5

N°	Sexe	Poids kg	Dose/kg (mg)	<u>6ème heure</u>		Diffé- rence	%
				Concentra- tion sérique au temps 0	Concentra- tion sérique au bout de trois mois		
22	F	39,300	15,2	8,5	1,9	6,6	77 %
23	M	56	10,4	8,4	0,32	8,08	96 %
24	M	57,400	10,5	7,4	2,3	5,1	68 %
25	M	59	10,02	8,8	2,5	6,3	71 %
26	M	55,400	11	7,5	4,3	3,2	42 %
27	M	53	11,3	9,6	6	3,6	37 %
28	M	52,500	11,4	9,8	3,4	6,4	65 %
29	M M	52,900	11,3	1,35	0,9	0,45	33 %
30	M	69	8,7	1,75	0,8	0,95	54 %
31	M	72,500	8,3	3,8	1,8	2	52 %
32	M	67,300	8,93	5,5	0,86	4,64	84 %
33	M	65	9,2	5,4	4,5	0,9	16 %
34	M	64,800	9,2	1,1	1,7	-0,6	54 %
35	M	61,200	9,8	3,1	0,6	2,5	80 %
36	M	64,4	9,35	9,4	2,5	6,9	73 %
37	M	66,2	9,1	5,8	2,5	3,3	56 %
38	M	63,150	9,5	3,1	4,65	-1,55	50 %
39	M	64,900	9,28	5,4	1,6	3,8	70 %
40	M	51,100	9,8	2,2	1,6	0,6	27 %
41	M	58,500	10,2	3,5	2,2	1,3	37 M
42	M	59,800	10	1,30	0,95	0,35	27 %
43	M	57,500	10,600	3,25	2,75	0,50	15 %
Total :				146,35	115,70		
<u>moyenne</u> :				3,4 mcg/ml	<u>moyenne</u> = 2,6mcg/ml		

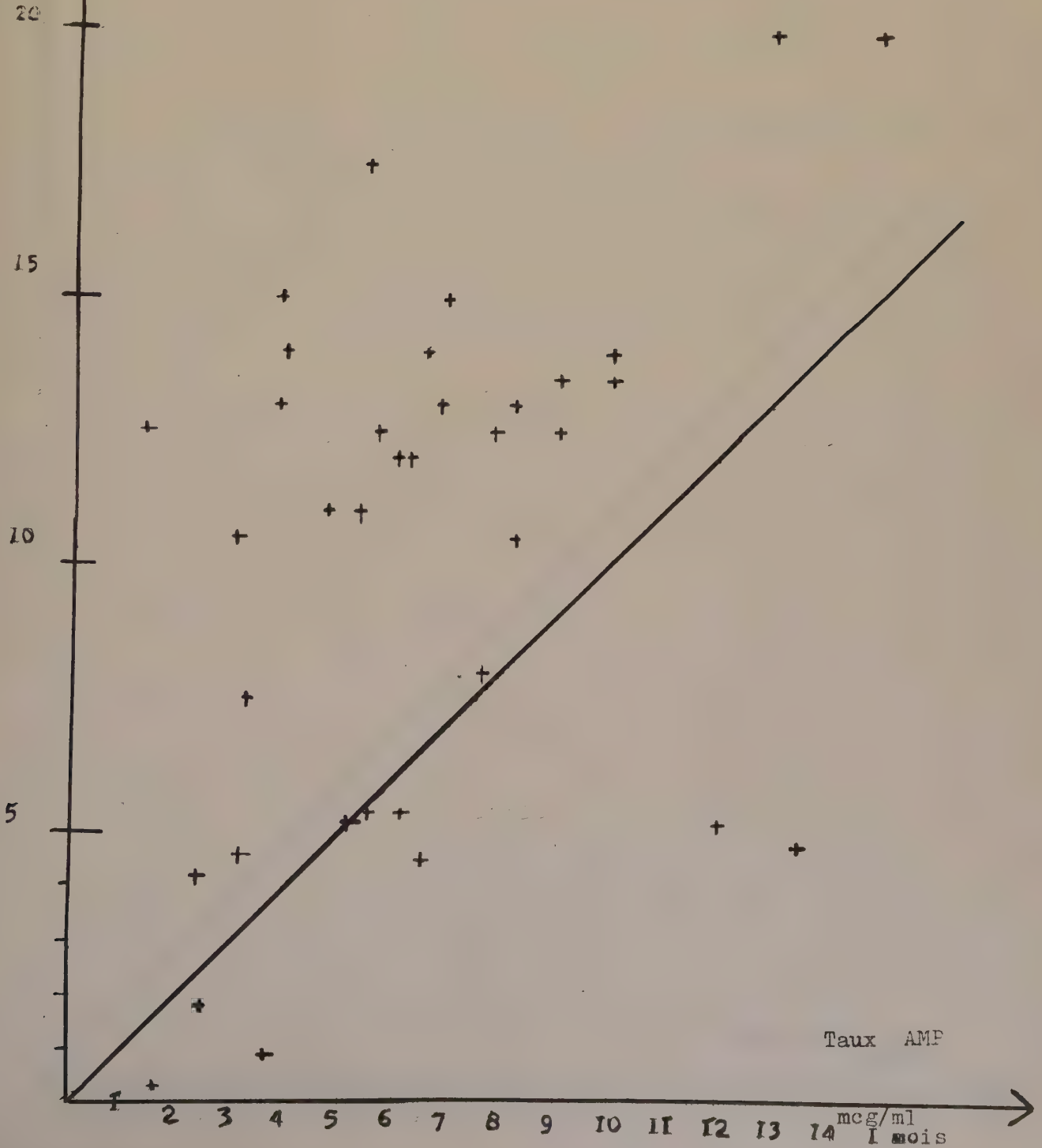
0 1 mois

3 h

Taux AMP
mcg/ml

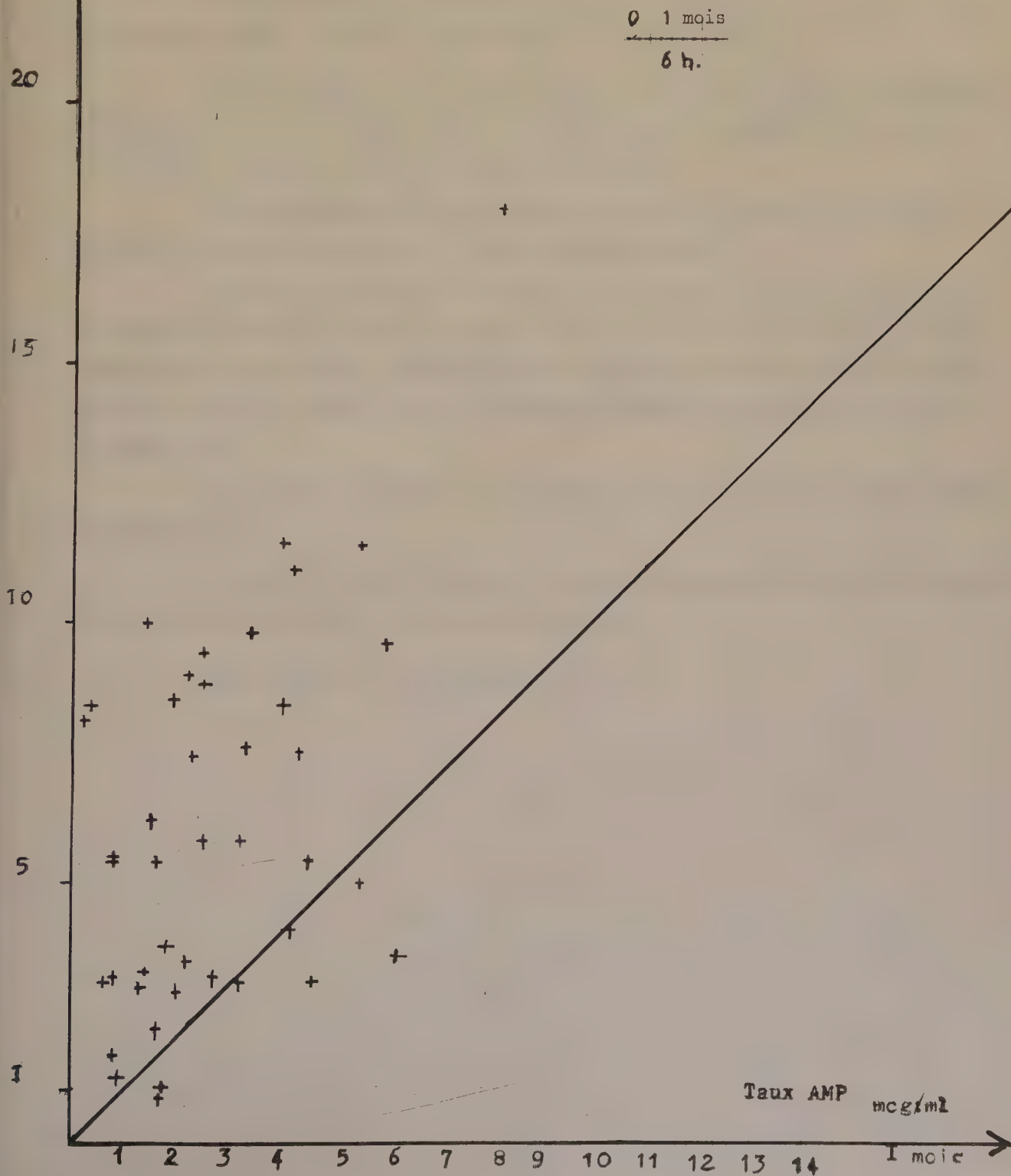
Fig. I - Comparaison entre les taux sériques de rifampicine (3ème heure) à 0 mois et 1 mois de traitement après la prise de 600 mg de rifampicine/jour

Méthode sur bacillus brevis



Taux AMP
mcg/ml

Fig. 2 - Comparaison entre les taux sériques de rifampicine (6e heure) à 0 mois et 1 mois de traitement après la prise de 600 mg. de rifampicine/jour. Méthode sur *Bacillus brevis*.



On voit sur la figure 1 que la majorité des cas se situe dans la zone de supériorité des taux de 0 mois (à la troisième heure) par rapport aux taux après un mois.

Le taux moyen au début de traitement est de 10,9 mcg./ml. et de 6,7 mcg./ml. après un mois de traitement à la troisième heure.

Sur la figure 2 (sixième heure), nous avons reporté les résultats correspondants à la sixième heure. On constate que la majorité des cas se situe dans la zone de supériorité pour le temps 0.

Le taux moyen à la sixième heure est de 3,4 mcg./ml. à 0 mois de traitement et de 2,6 mcg./ml. à 1 mois de traitement.

Ainsi quel que soit l'horaire, la majorité des cas se situe dans la zone de supériorité pour le temps 0. Après un mois de traitement, lorsque l'adaptation métabolique s'est faite, les chiffres deviennent plus stables. Ce fait a été déjà signalé par de nombreux auteurs et notamment par Brouet et Vergès (2).

Dans notre clientèle, nous retrouvons cette stabilité plus grande au-delà de un mois.

A notre clientèle observée à un mois, comparons une série observée à deux mois, nos résultats portent sur 30 malades.

Tableaux 6 et 7 et figures 3 et 4.

Tableau n° 6

Comparaison des taux sériques de Rifampicine

(3ème heure) 1 Mois - 2 Mois de traitement -

- Méthode sur Bacillus brevis -

N°	Sexe	Poids (kg)	Dose mg/kg	3ème heure		Diffé- rence	%
				Concentra- tion sérique 1 Mois	Concentra- tion sérique 2 Mois		
1	M	59,5	10	10	10	0	0
2	F	54,8	10,9	10	7,1	2,9	29 %
3	F	57,7	10,1	13,5	13,5	0	0
4	M	73	8,3	6,2	4,1	2,1	34 %
5	M	66,8	8,9	3,9	5,2	- 1,3	33 %
6	F			15	18	- 3	20 %
7	F	49,8	14,45	8,2	3,5	4,7	57 %
8	M	46,900	12,7	13	11	2	15 %
9	F	45,500	13,1	19,5	15,1	4,4	22 %
10	M	76,6	7,9	3,7	5,8	- 2,1	56 %
11	F	44	13,6	6,9	13	- 6,1	88 %
12	M	57,300	10,4	1,3	7,2	- 5,9	453 %
13	M	57	10,5	7,8	5	2,8	35 %
14	M	58,1	10,3	3,7	15	-11,3	305 %
15	M	53	11,8	6	6,4	- 0,4	6 %
16	M	52,500	11,4	9	9	0	0
17	M	69	8,7	2,3	0,93	1,37	59 %
18	F	58	10,3	7,6	6,8	0,8	10 %
19	F	57,8	10,3	9	7,4	1,6	17 %
20	M	60,2	9,9	5,1	5,5	- 0,4	8 %
21	M	64,800	9,2	5,3	4,6	0,7	13 %

Tableau n° 6

N°	Sexe	Poids Kg	Dose mg/kg	<u>3ème heure</u>		Diffé- rence	%
				Concentra- tion sérique	Concentra- tion sérique		
				1 Mois	2 Mois		
22		68,300	8,7	1,6	3,2	-1,6	100 %
23		67	8,9	3,6	4,9	-1,3	36 %
24		61,5	9,8	3,1	2	1,1	42 %
25		62,3	9,6	6,1	2,6	3,5	57 %
26		63,3	9,4	5,4	7,2	-1,8	33 %
27		61,1	9,8	5,6	11	-5,4	96 %
28		50,6	11,8	3	9,2	-6,2	203 %
29		52,800	11,4	6,8	7,2	-0,4	15 %
30		63,250	9,5	10	5,2	4,8	48 %

Tableau n° 7

Taux de Rifampicine dans le sérum 6 heures après
administration de 600 mcg par voie orale

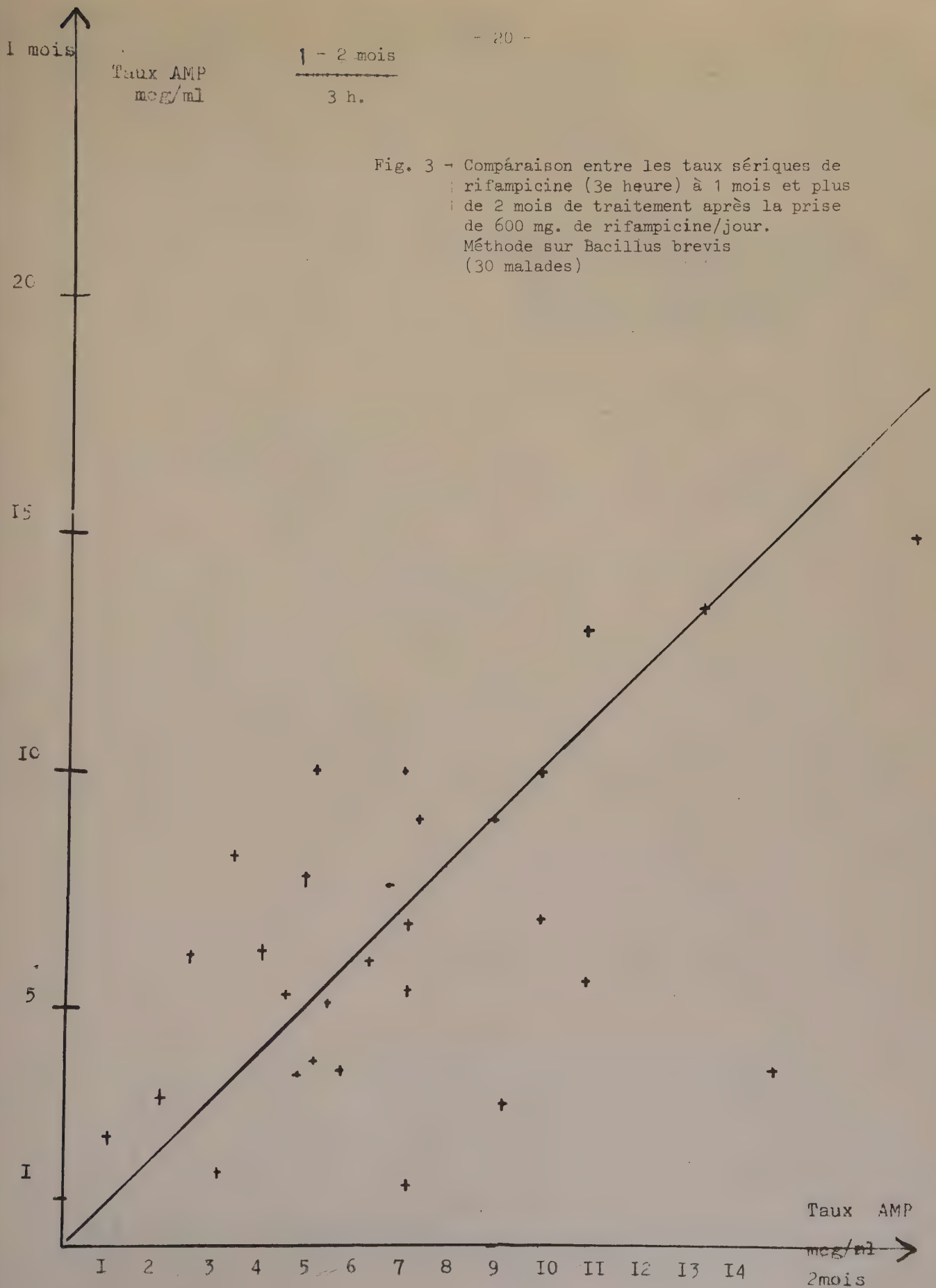
- Méthode sur *Bacillus brevis* -

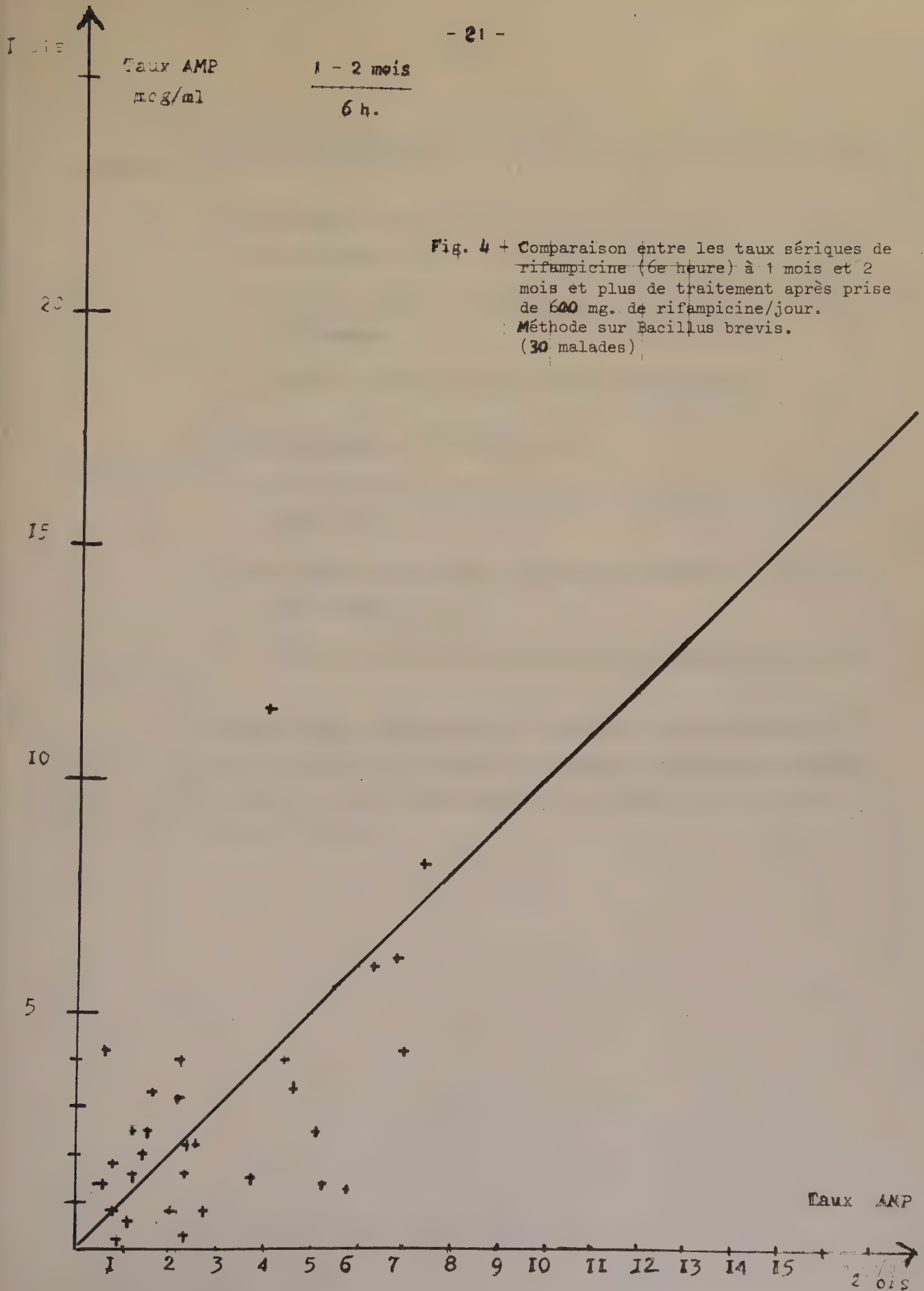
(concentration au bout de un mois et deux mois de traitement).

N°	Sexe	Poids Kg	Dose mg/kg	Concentra- tion sérique 1 Mois	Concentra- tion sérique 2 Mois	Diffé- rence	%
1	M	59,5	10	3,3	1,6	1,7	51 %
2	F	54,8	10,9	4	4,4	- 0,4	10 %
3	F	57,7	10,1	6,2	6,8	- 0,6	9,6 %
4	M	73	8,3	1,8	0,81	0,99	50 %
5	M	66,8	8,9	0,86	2,7	-1,84	114 %
6	F			11,5	4	7,5	65 %
7	F	49,8	14,45	4,2	0,62	3,58	85 %
8	M	46,900	12,7	4,2	7	2,8	66 %
9	F	45,500	13,1	8,2	7,4	0,8	9 %
10	M	76,6	7,9	0,83	2	-1,17	141 %
11	F	44	13,6	1,3	5,8	-4,5	346 %
12	M	57,300	10,4	0,32	2,3	-1,98	620 %
13	M	57	10,5	2,3	2,4	-0,1	4 %
14	M	58,1	10,3	2,5	5,1	-2,6	100 %
15	M	53	11,8	6	6,3	-0,3	5 %
16	M	52,500	11,4	3,4	4,6	-1,2	35 %
17	M	69	8,7	0,8	0,83	-0,03	4 %
18	F	58	10,3	2	1,4	0,6	30 %
19	F	57,8	10,3	3,2	2,2	1	31 %
20	M	60,2	9,9	1,6	2,3	-0,7	-43 %
21	M	64,800	9,2	1,6	1,2	0,4	25 %

Tableau n° 7

N°	Sexe	Poids (kg)	Dose mg/kg	Concentra- tion sérique 1 Mois	Concentra- tion sérique 2 Mois	Diffé- rence	%
22	M	68,300	8,7	2,5	1,2	1,3	52 %
23	M	67	8,9	2,5	1,5	1	40 %
24	M	61,5	9,8	0,60	1,1	- 0,5	83 %
25	M	62,300	9,6	1,4	0,58	0,82	58 %
26	F	63,300	9,4	2,2	2,5	- 0,3	13,6 %
27	F	61,100	9,8	1,5	3,7	- 2,2	146 %
28	F	50,600	11,8	0,29	0,96	- 0,67	231 %
29	F	52,800	11,4	1,4	5,2	- 3,8	271 %
30	M	63,250	9,5	4	2,2	1,8	45 %





A la troisième heure, par la méthode utilisant *Barcillus brevis*, on observe :

- 14 malades ayant des taux sériques supérieurs à 2 mois de traitement
- 13 malades ayant des taux sériques supérieurs à 1 mois de traitement
- 3 malades ayant des taux sériques équivalents.

A la sixième heure, on constate que :

- 17 malades ont des taux sériques supérieurs à 2 mois de traitement
- 12 malades ont des taux sériques supérieurs à 1 mois de traitement
- 1 malade se situe sur la ligne de concordance des taux.

On observe donc, quel que soit l'horaire, le nombre de cas se situant à gauche et à droite de la ligne de concordance des taux est sensiblement la même, ceci lorsque la comparaison se fait entre les taux à un mois et deux mois de traitement.

B - RESULTATS STATISTIQUES

1 - Répartition des valeurs fournies par une dose de Rifampicine de 10 mg./kg.

On a retenu les personnes pour qui 600 mg. de Rifampicine correspondent à une valeur de AMP $>$ à 8 mg./kg. et $<$ 12 mg./kg. On utilise comme germe-test : Bacillus brevis. Les malades ont été groupés en fonction de la durée du traitement au moment de la mesure.

On obtient les tableaux suivants : n° 8, 9, 10, 11, 12 et 13.

Les résultats obtenus sur ces tableaux sont confirmés par les schémas suivants :

- Schémas 5, 6, 7, 8, 9 et 10.

b - Conclusions :

On voit sur ces trois courbes :

1re Constatation : on note une grande dispersion des valeurs trouvées :

- à 0 Mois de traitement, les valeurs s'échelonnent :
- de 1 mcg./ml. à 20 mcg./ml. à la troisième heure avec une valeur moyenne entre 12 et 13 mcg./ml.,
- de 1 mcg./ml. à 11 mcg./ml. à la sixième heure avec une valeur moyenne entre 5 et 6 mcg./ml.

Concentrations au début du traitement $\{ < 1 \text{ semaine} \}$

3ème H.

mcg/ml	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	↙1	↙2	↙3	↙4	↙5	↙6	↙7	↙8	↙9	↙10	↙11	↙12	↙13	↙14	↙15	↙16	↙17	↙18	↙19	↙20	↙21
filles	0	0	0	1	2	1	0	0	2	1	2	3	2	3	1	0	0	1	0	0	1
garçons	2	1	2	0	3	6	0	2	1	0	1	1	5	2	3	0	0	0	0	0	0
Total:49	2	1	2	1	5	7	0	2	3	1	3	4	7	5	4	0	0	1	0	0	1

H. 6ème

filles	1	0	1	2	1	2	0	1	2	1	1	0
garçons	0	5	2	4	0	4	0	2	2	3	0	0
Total	1	5	3	6	1	6	0	3	4	4	1	0

Molades traités par Rifampicine 10 mg/kg

Concentrations Sériques après au moins 1 MOIS de traitement

TABLEAU n° 10

H.
3ème

mcg/ml	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
filles	1	0	0	1	2	2	3	3	2	3	2	1	2	1	1	1	0	0	1	0	
garçons	0	7	5	5	5	6	8	3	1	1	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
Total: 73	1	7	5	6	7	8	11	6	3	4	6	1	4	1	1	1	0	0	1	0	

TABLEAU n° 11

gême H.

filles	1	4	4	4	3	3	1	2	0	1	1	0
garçons	6	10	8	4	3	1	1	1	0	1	0	0
Total	7	14	12	7	6	2	3	0	2	1	0	

Malades traités par Rifampicine 10 mg/kg

TABLEAU n° 12

H.
3ème

mcg/ml	a ⁰ ↙1	1 ↙2	2 ↙3	3 ↙4	4 ↙5	5 ↙6	6 ↙7	7 ↙8	8 ↙9	9 ↙0	10 ↙1	11 ↙2	12 ↙3	13 ↙4	14 ↙5	15 ↙6	16 ↙7	17 ↙8	18 ↙9	19 ↙0	20 ↙1
filles				1			1	4		1		1		1	1	1			1		
garçons	1		2	1	3	5	1	1		1	1					1					
Total:30	1		2	2	3	5	2	5		2	1	2		1	1	2			1		

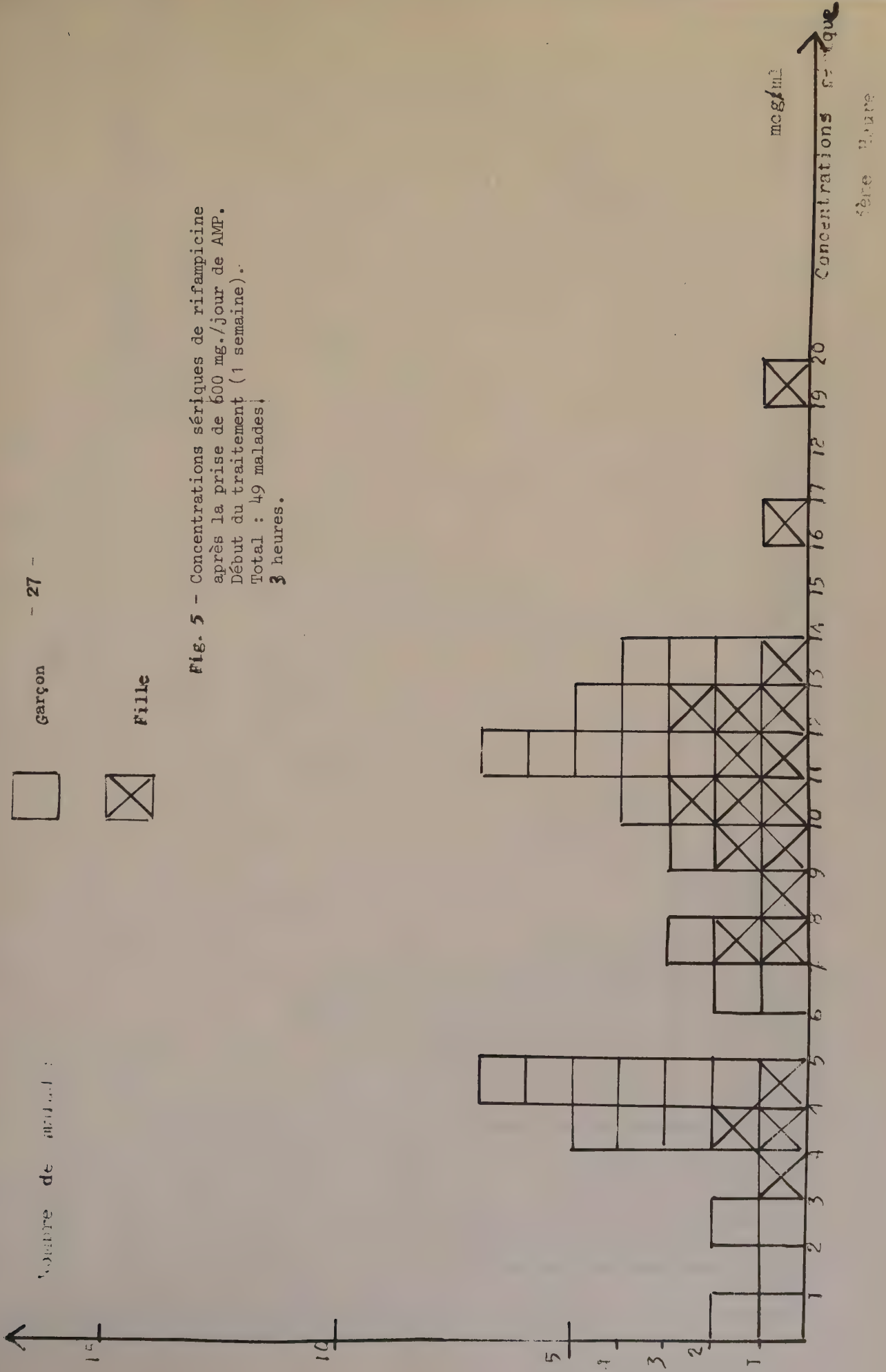
TABLEAU n° 13

Héme

[illegible]



Fig. 5 - Concentrations sériques de rifampicine après la prise de 600 mg./jour de AMP. Début du traitement (1 semaine). Total : 49 malades ; 3 heures.



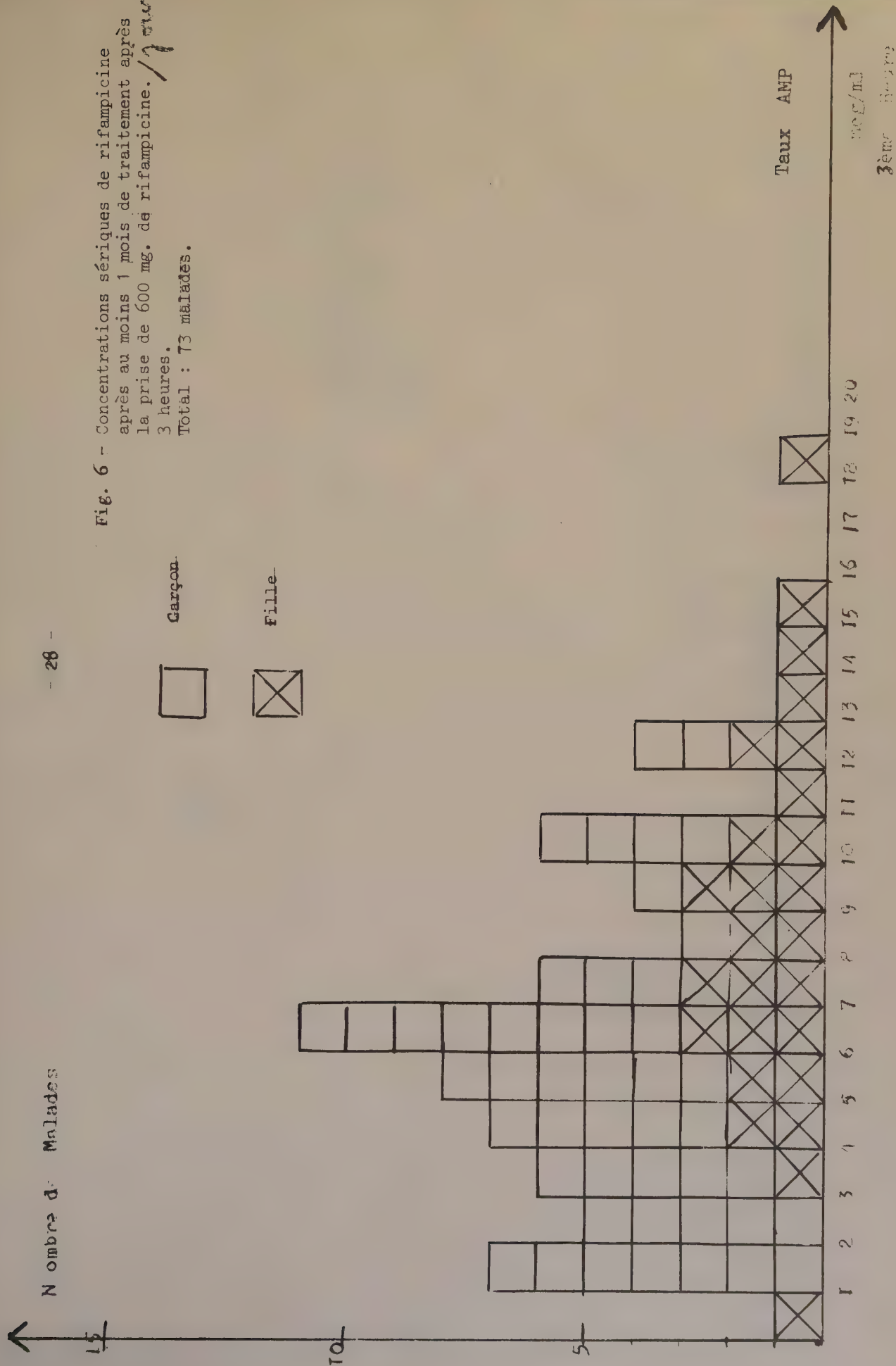
Nombre de Malades

- 28 -

Fig. 6 - Concentrations sériques de rifampicine après au moins 1 mois de traitement après la prise de 600 mg. de rifampicine. 3 heures.
Total : 73 malades.

Garçon

Fille



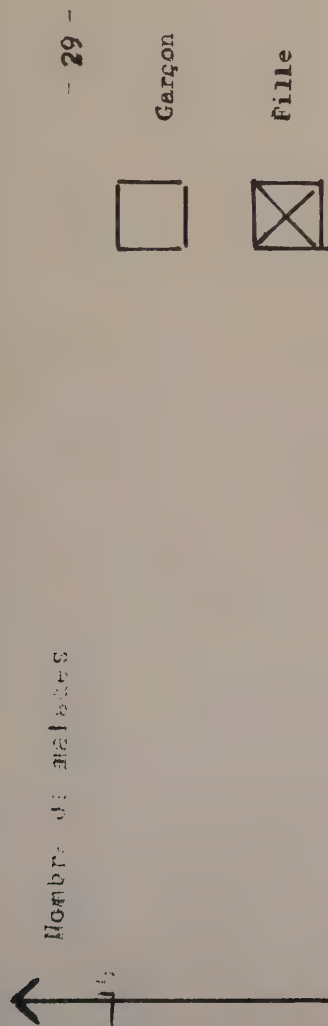
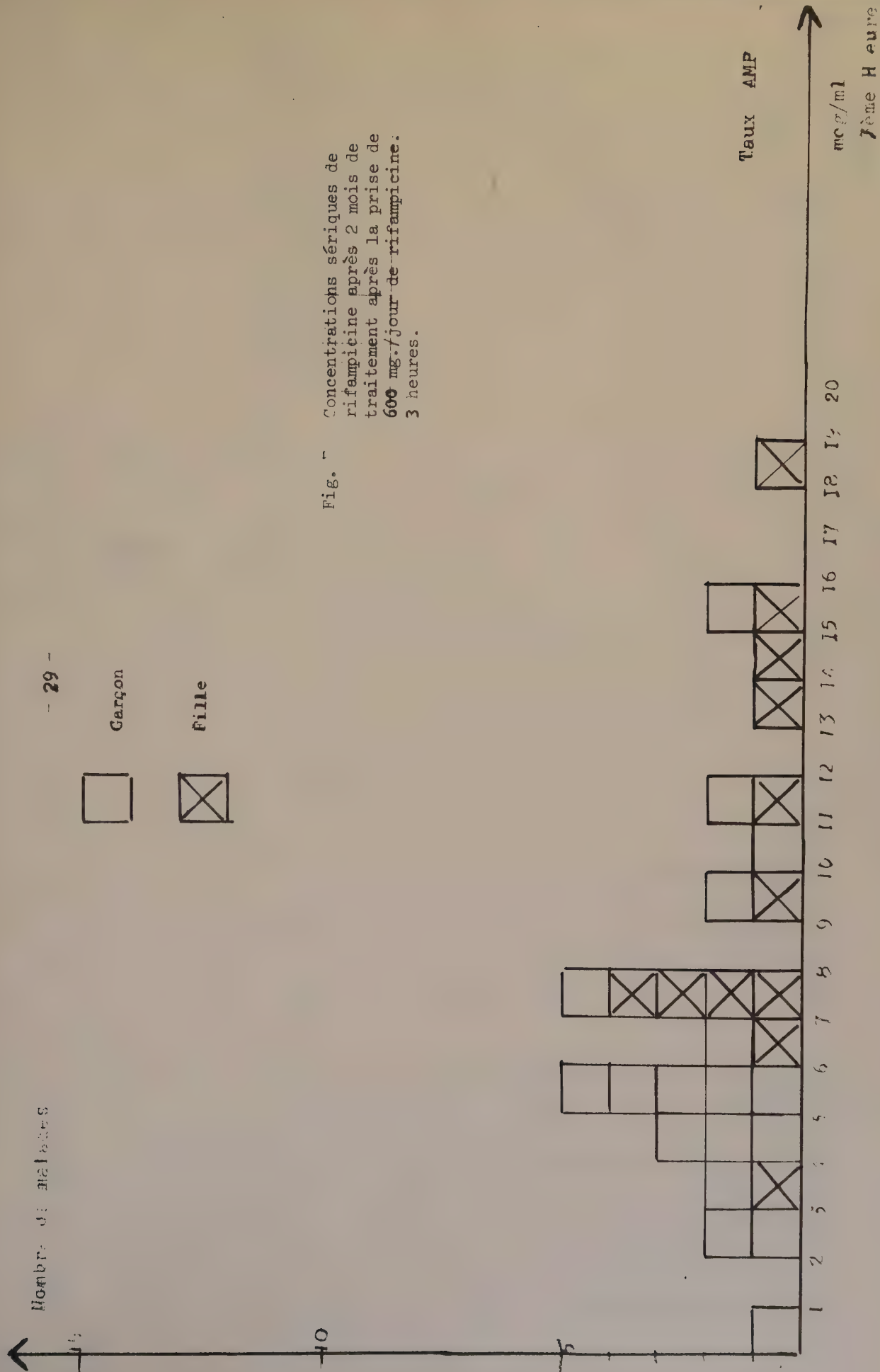


Fig. " Concentrations sériques de
rifampicine après 2 mois de
traitement après la prise de
600 mg./jour de rifampicine.
3 heures.



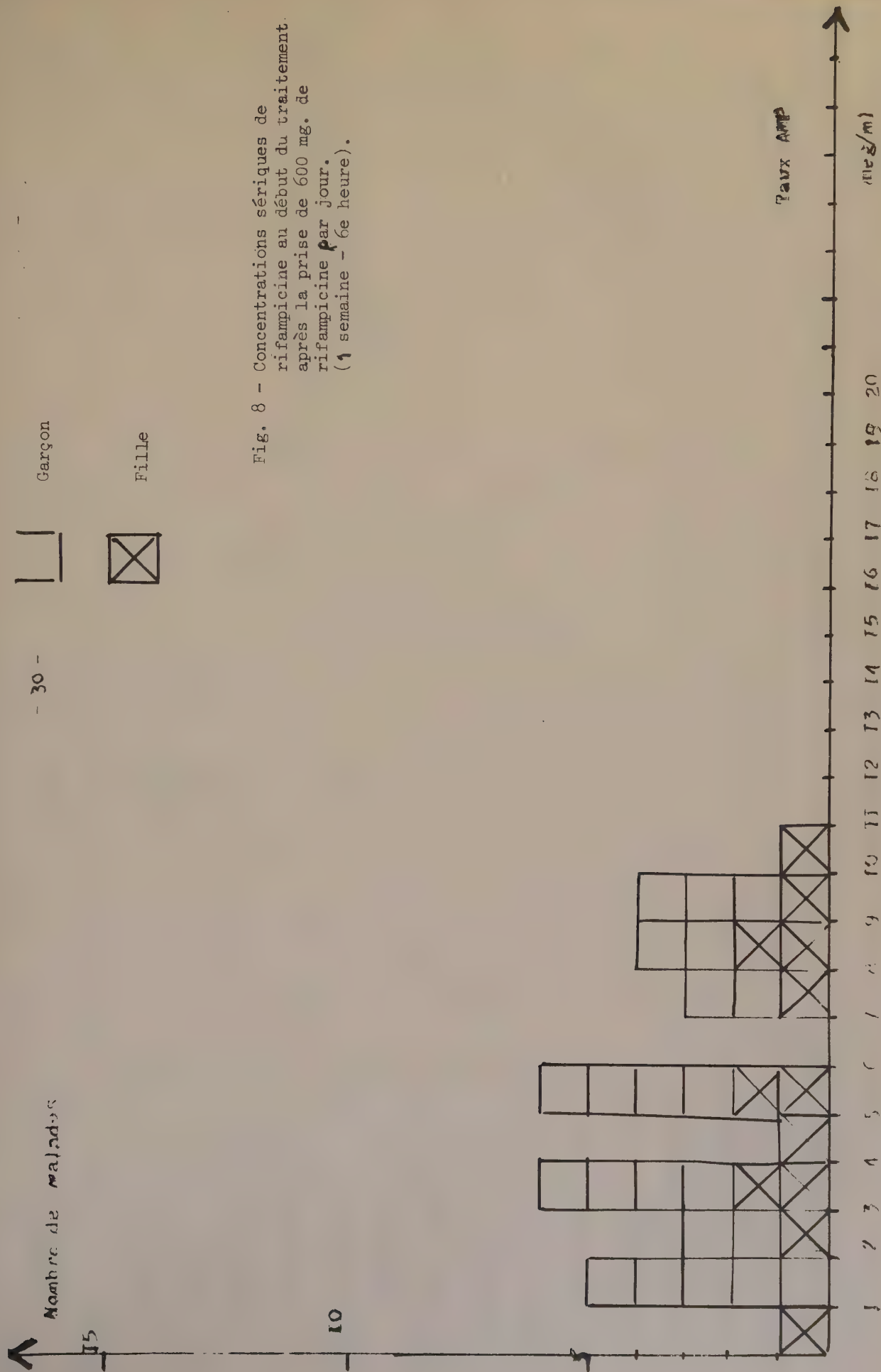
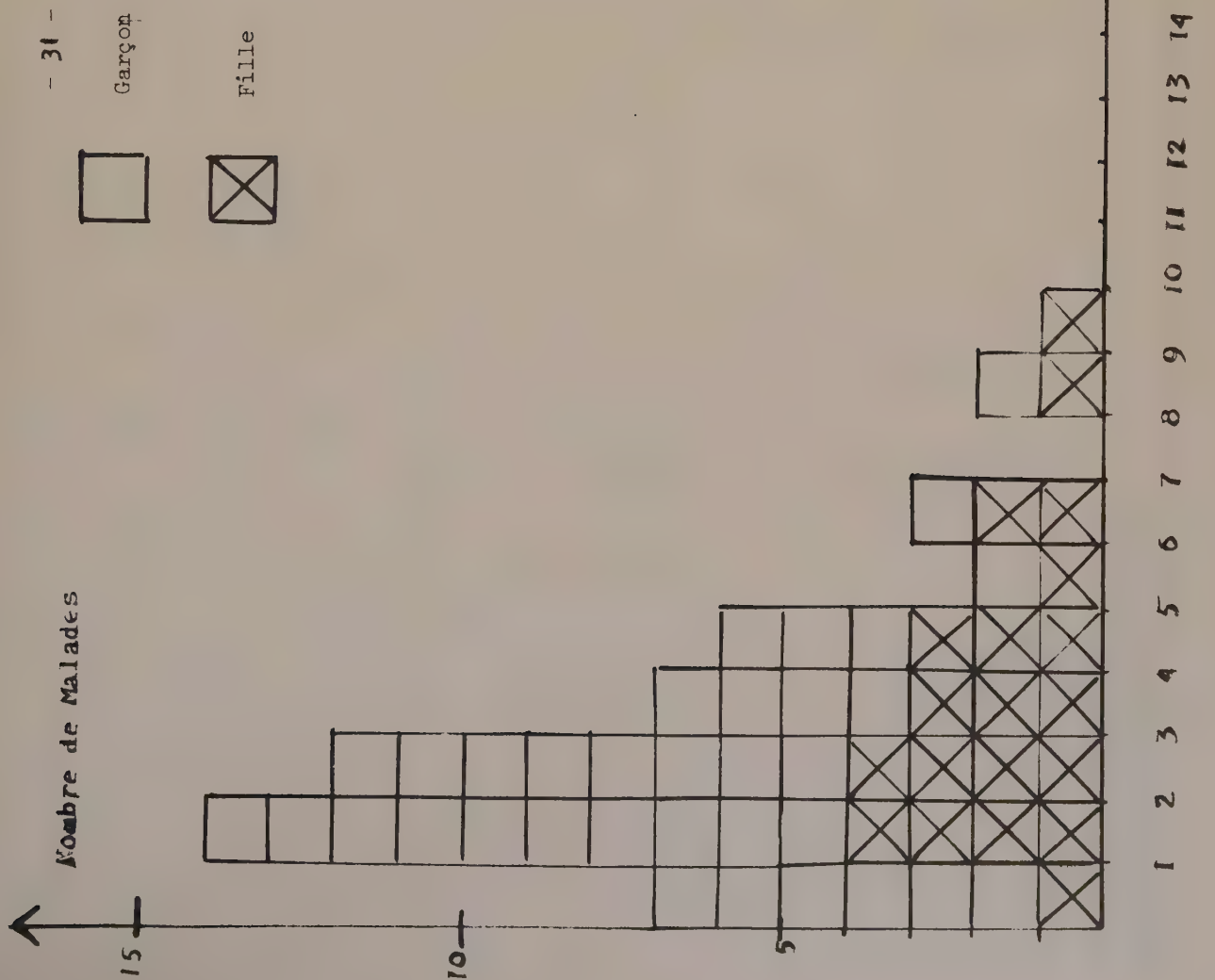


Fig. 8 - Concentrations sériques de rifampicine au début du traitement après la prise de 600 mg. de rifampicine par jour. (1 semaine - 6e heure).



Fig. 9 - Concentrations sériques de rifampicine après au moins 1 mois de traitement après la prise de 600 mg. de rifampicine par jour. 6 heures. Total.



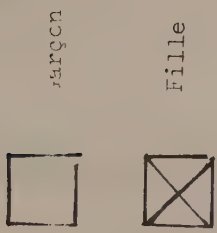
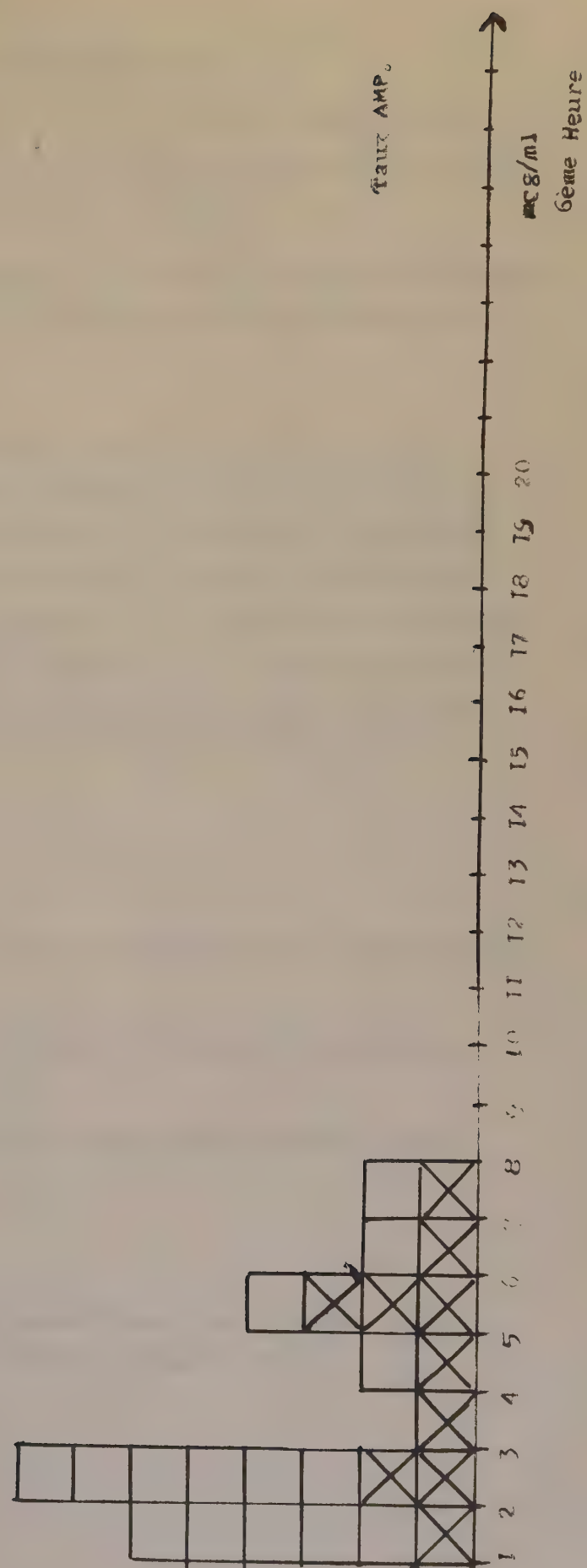


Fig. 10 - Concentrations sériques de rifampicine après 2 mois de traitement après la prise de 600 mg. de rifampicine par jour. 6e heure.



- A 1 mois de traitement, les valeurs vont :

- de 1 mcg./ml. à 18 mcg./ml. à la troisième heure avec une valeur moyenne entre 6 et 7 mcg./ml., et de 1 mcg./ml. à 10 mcg./ml. à la sixième heure avec une valeur moyenne entre 1 et 2 mcg./ml.

Cette même dispersion se retrouve au début et à la fin du traitement quel que soit l'horaire, c'est-à-dire à la troisième ou à la sixième heure.

2e Constatation

La répartition des femmes et des hommes est à peu près équivalente, ceci compte tenu du poids moyen des femmes qui est nettement plus bas que celui des hommes. La dose uniforme de 600 mg. de Rifampicine administrée leur apporte une dose de drogue plus forte par kg. de poids, à l'intérieur des limites de définition choisie (> 8 mg./kg. et < 12 mg./kg.) il est toutefois difficile de dire si ce facteur poids explique à lui seul la différence de distribution entre garçons et filles, peut-être existe-t-il, comme Porven et Canetti (30) le pensent, une différence de métabolisme entre les deux sexes.

3e Constatation

La répartition au bout de un mois de traitement est moins dispersée qu'au début du traitement.

Etude comparative des taux sanguins de Rifampicine mesurés par deux méthodes microbiologiques différentes :

Pour notre étude, nous utilisons comme germe d'épreuve, soit :

- Bacillus brevis
- Sarcina lutea

chez 27 malades et nous dosons les taux plasmatiques à la troisième heure et à la sixième heure, et nous dressons le tableau suivant n° 14.

Tableau n° 14

	Poids	Durée du traitement	Dose mg/kg	Bacillus		Sarcina	
				3 h.	6 h.	3 h.	6 h
1	52 kgs	1½ mois	11,5	9	3,25	9,5	3,6
	49,850	3 semaines	12	7	3,1	7	4
2	49,700	1 mois	12	15	11,5	19	18
		2½ mois	11,9	18	4	17	5,5
3	58,600	5 semaines	10,2	10	2,5	8	2,1
4	54,300	3 jours	11	14	7,5	14	11
		5 semaines	11	6,5	4,3	10	6
5	53,300	4 jours	11,2	5,2	1,35	6,5	1,85
	52,900	5 semaines	11,3	12	0,9	9,5	0,75
6	45,700	4 jours	13,5	20	11,5	24	20
	44.400	5 semaines	13,5	15	5,5	13	5,5
7	51,350	3 mois	11,6	13,5	2,7	18	3,7
8	51,500	6 jours	11,6	10	5,5	11	6,5
9	78,450	4 jours	7,6	7,5	3,25	5,5	3
	83,300	5 semaines	7,1	3,2	0,85	4	1,2
10	39,300	5 jours	15,2	12	8,5	17	11
	40,500	5 semaines	14,8	6	1,9	8,5	4,2
11	46,300	5 semaines	12,9	11	3	11	4
12	61,950	9 jours	9,6	11	4,75	10	4,25
13	58,500	4 jours	10,2	1,8	3,5	2,5	4,25
	67,100	5 semaines	8,9	2,4	2,2	3,3	2,7

Tableau n° 14

Poids	Durée du Traitement	Dose mg/kg	Bacillus		Sarcina	
			3 h.	6 h.	3 h.	6 h.
14 Ø 63,150 Ø 62,250	1 semaine	9,5	5,4	3,1	5,5	2,8
	5 semaines	9,7	5,5	4,65	7,8	3,5
15 Ø 39,800	2 mois	15	8	1,35	12,5	2,2
16 Ø 54 kgs	2 semaines	11, 11	4,2	6,5	9	8,5
17 Ø 40 kgs	5 semaines	15	12,5	3	17	3
18 Ø 84,700	5 semaines	7,08	1,4	0,95	1,25	0,9
19 Ø 67,100	5 semaines	8,9	6,4	1,95	5	0,9
20 Ø 71,300	3 mois	8,4	6	2,4	8	6
21 Ø 53,800	5 semaines	11,1	12	5	11,5	5,75
22 Ø 57,500 Ø 55,900	3 jours	10,4	11	4	11	5,5
	5 semaines	10,7	4,7	5,5	6,4	5
23 Ø 69,300	6 jours	8,6	2,8	1,25	5	2,5
24 Ø 68,200	5 jours	8,7	12	1,9	10,5	4
25 Ø 59,800 Ø 58,800	4 mois	10	4,1	1,30	3,4	1
	4mois+3semaines	10,2	5,2	0,95	5,85	1,4
26 Ø 57,500 Ø 58,800	7 semaines	10,6	5,2	3,25	7	4
	11 semaines	10,2	6,2	2,75	7	3,8
27 Ø 60,600	5 jours	9,6	5,8	2,7	5	2

On constate que ces taux sont nettement plus élevés quelque soit l'horaire lorsqu'on utilise la méthode microbiologique avec *Sarcina lutea* comme germe-test que celle qui utilise *Bacillus brevis*. Ce résultat, déjà trouvé par Canetti, Djurovic, Le Lirzin et Coll. (3) est expliqué par des auteurs de la façon suivante :

Sarcina lutea est sensible à la Rifampicine libre et à la désacétyl-Rifampicine alors que *Bacillus brevis* n'est sensible qu'à la Rifampicine libre.

2 - Corrélation entre les concentrations sériques à la troisième heure et la dose en mg./kg. de poids (*Bacillus brevis*) après un mois de traitement.

- Etude statistique

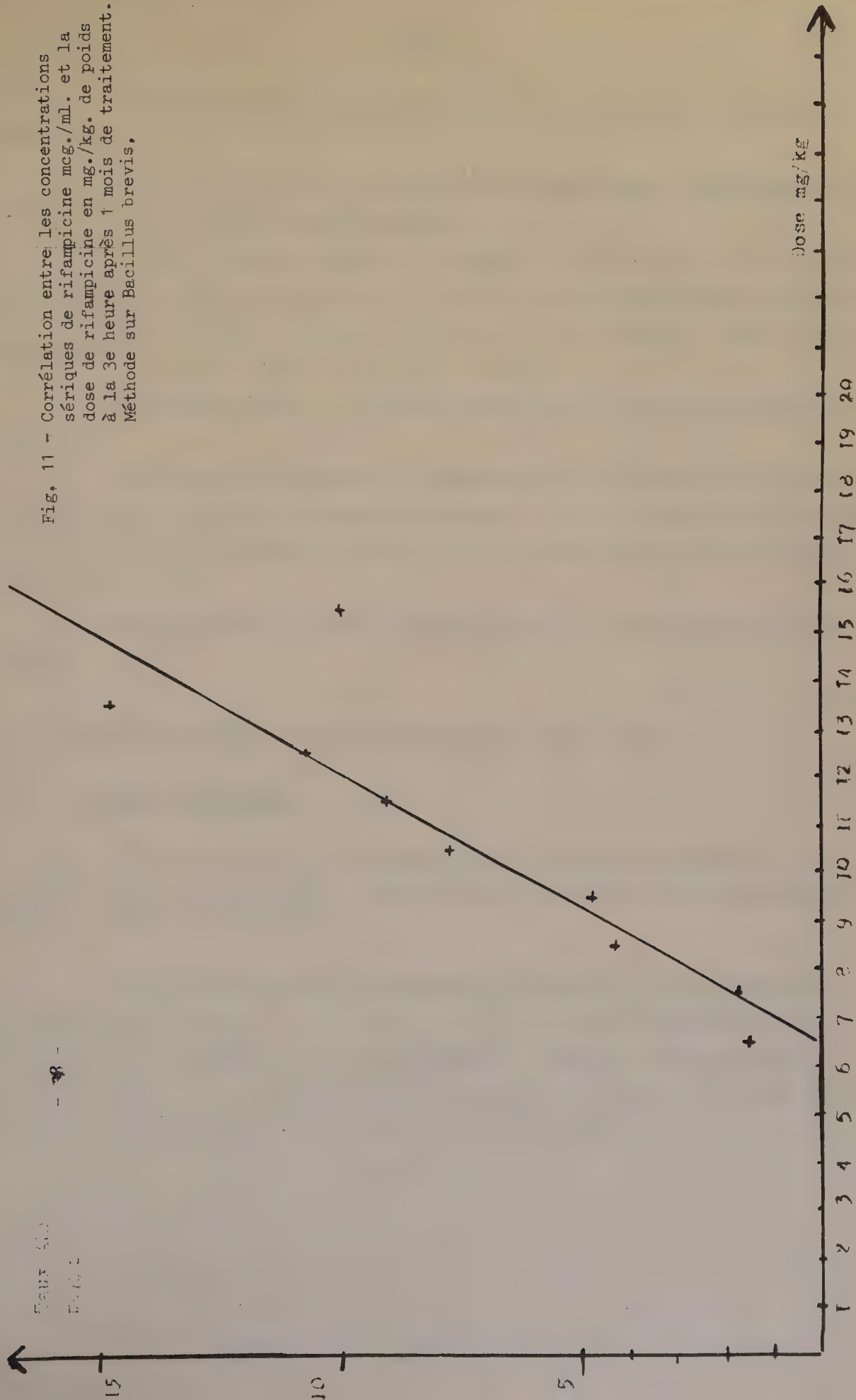
On étudie un groupe de malades recevant entre 6 et 20 mg./kg. de Rifampicine pendant un mois de traitement. Cette étude nous permet de dresser le tableau suivant à la troisième heure, en utilisant comme germe-test *Bacillus brevis*.

TABEAU n° 15

DOSES DE RIFAMPICINE

dose	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
concentration serique moyenne	2,5	2,7	5,3	5,8	8,8	10,1	11,8	15,9		11,1			19,5	
nombre de malades	2	4	12	29	20	20	10	5	0	5	0	0	1	0

Fig. 11 - Corrélation entre les concentrations
sériques de rifampicine mcg./ml. et la
dose de rifampicine en mg./kg. de poids
à la 3e heure après 1 mois de traitement.
Méthode sur Bacillus brevis.



On obtient avec la majorité des cas une distribution linéaire, (fig. 11).

Il existe donc, une relation mathématique entre l'élévation de la dose et l'élévation des taux plasmatiques.

Ainsi, lorsqu'on double par exemple, la dose par mg./kg. : au lieu d'administrer 7 mg./kg., on prescrit 14 mg./kg., la concentration sérique à la troisième heure s'élève à 2 mcg./ml. pour une dose de 7 mg./kg. alors qu'elle s'élève à 14,5 mcg./ml. pour une dose de 14 mg./kg.

Il existe ainsi une proportionnalité, mais dont le coefficient est très élevé.

De plus, ce coefficient de proportionnalité diffère d'un malade à l'autre : c'est ce qu'on voit sur les schémas 17 - 18, sur lesquels les pentes des droites caractéristiques de chacun des cinq malades diffèrent très sensiblement entre elles.

Ceci justifie une étude individuelle de la corrélation dose-taux sérique.

3 - Corrélation entre dose de Rifampicine et taux sérique :

- Etude individuelle

Chez cinq malades, la concentration sérique a été mesurée à la troisième heure et à la sixième heure après des doses diverses de Rifampicine (600 mg. - 900 mg. ou 1.200 mg.).

Les résultats sont groupés dans le tableau n° 16 et illustrés par les schémas individuels n° 12, 13, 14, 15, 16, 17, et 18. Ces schémas sont établis sur des graphiques semi-logarithmiques de façon à faire apparaître la courbe horaire des concentrations sériques entre 3 heures et 6 heures sous forme d'une ligne droite, dont la pente est facile à mesurer.

Tableau n° 16

Taux de Rifampicine sérique à la troisième
heure selon la dose de drogue reçue par kg de poids.

N°	Dose en mg	Dose en mg/kg	Taux sérique 3ème heure	Taux sérique 6ème heure	Poids /Kg
1	600	7,3	2,7	0,6	82,400
	900	10,9	6,6	3,3	82,400
2	1. 200	18,5	5	0,9	65
	600	9,25	2,3	0,54	65
3	600	9	3	0,85	66,200
	600	9,2	2,2	1,1	64,800
	900	13,3	7,2	1,7	66.500
4	300	6,4	3,4	0,42	47,300
	600	12,9	4,6	2	46,500
5	1.200	21,15	8,6	5	56,750
	600	10,52	2,3	1,3	57

Malade N° I

mcg/ml

7,3 mg./kg.

10,9 mg./kg.

Concentrations Sériques de Rifampicine

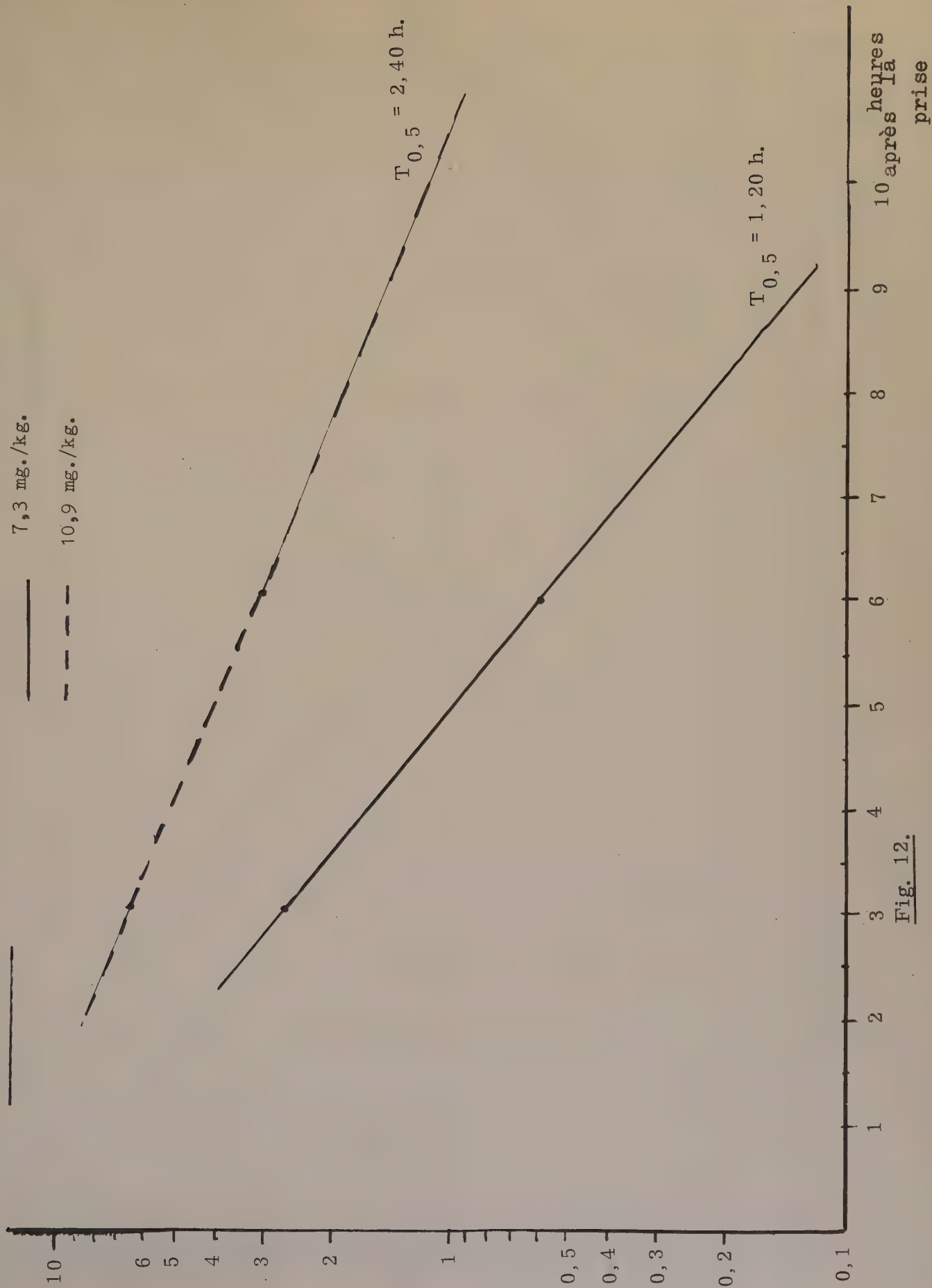


Fig. 12.

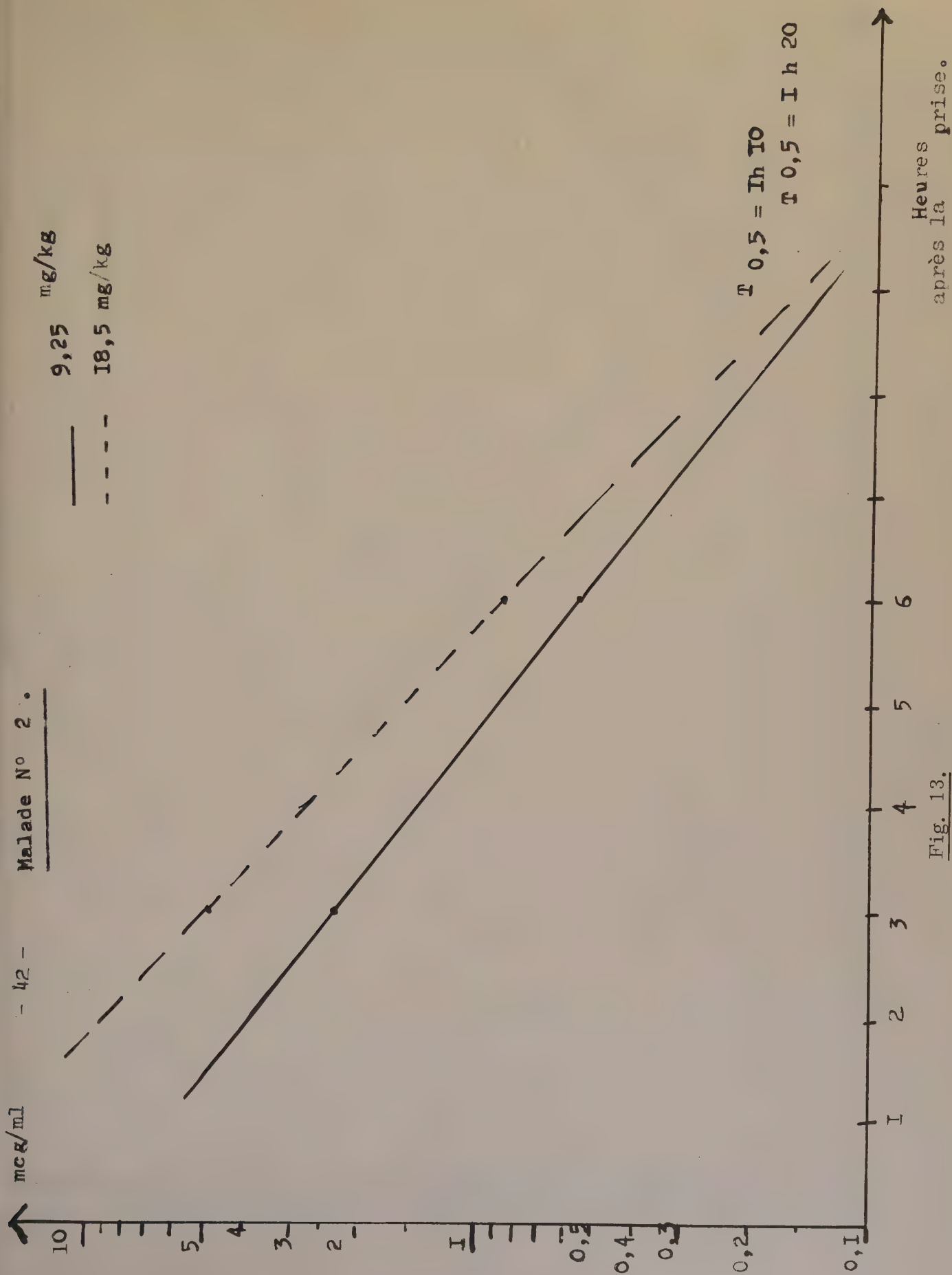


Fig. 13.

Malade N° 3

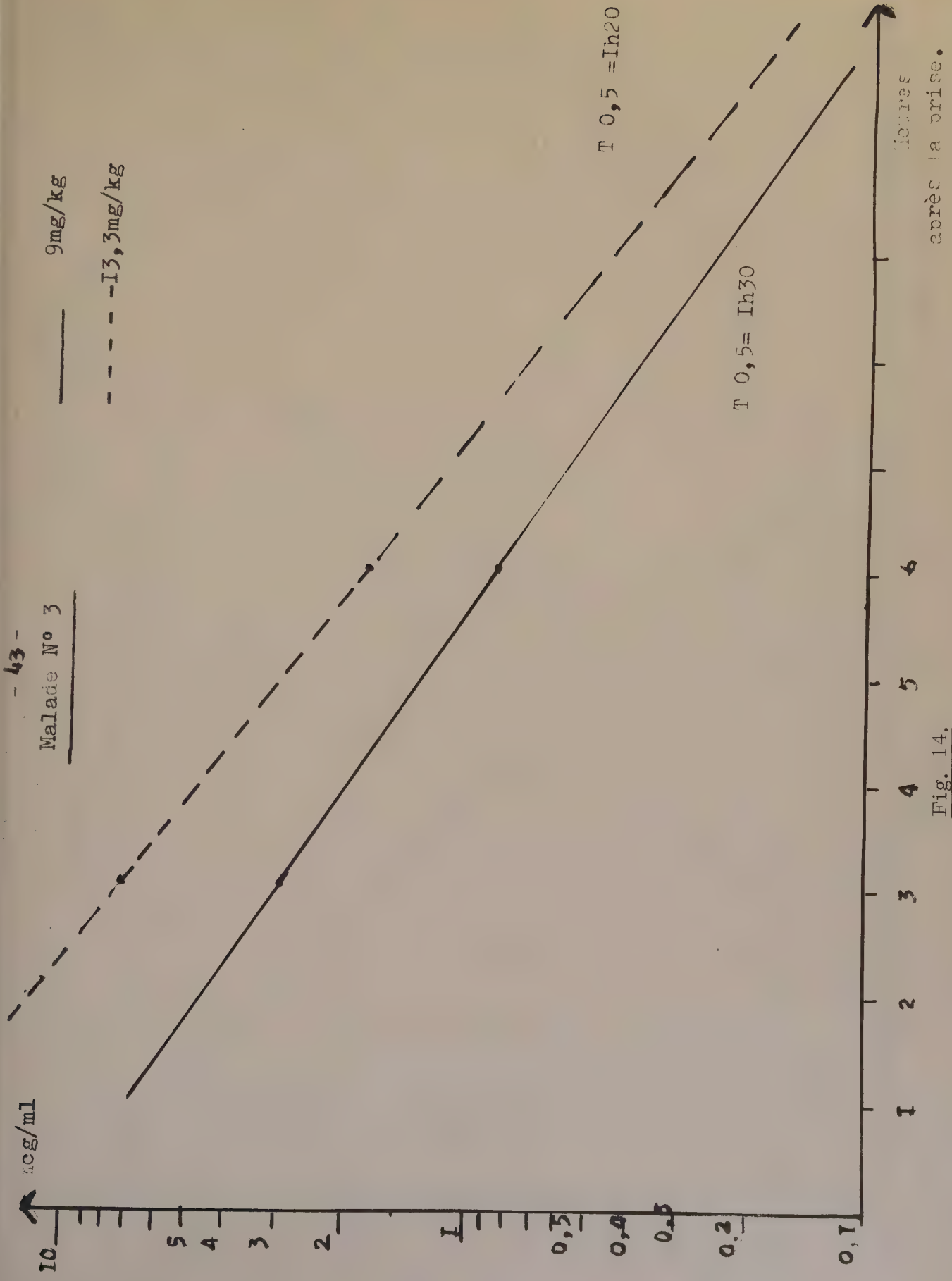


Fig. 14.

10,52 mg/kg

21,15mg/kg

Malade N° 5.

mcg/ml

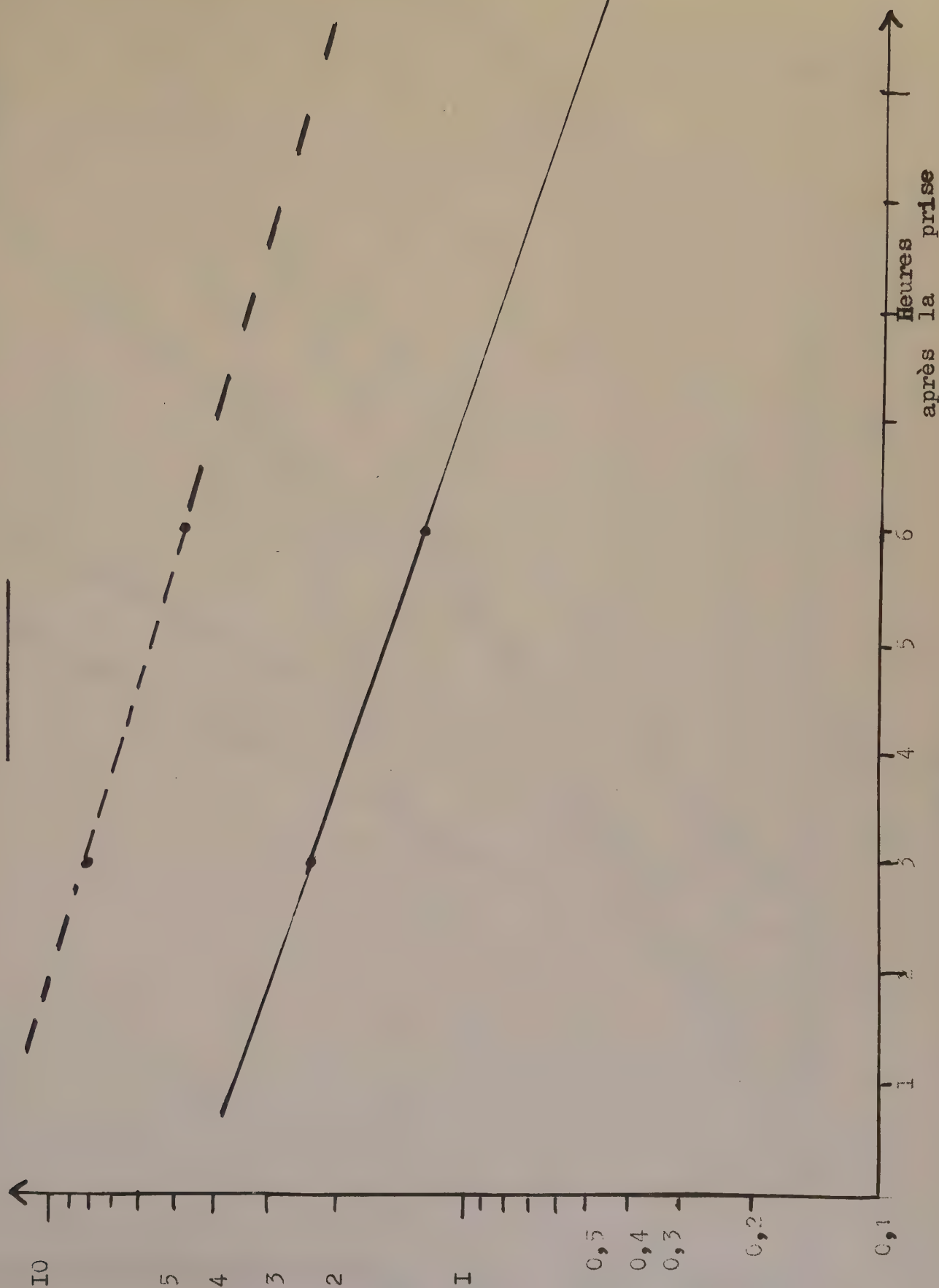


Fig. 16.

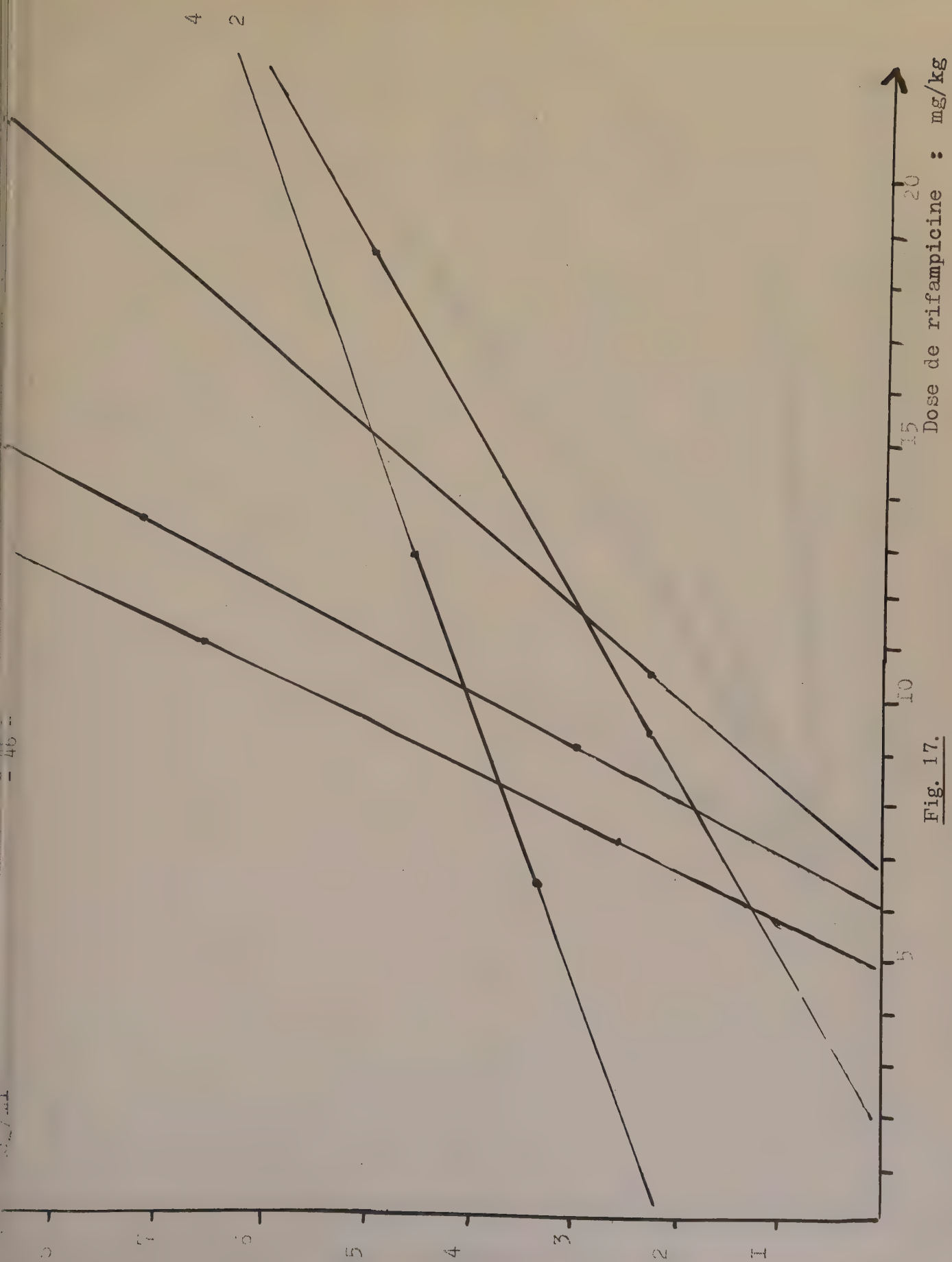
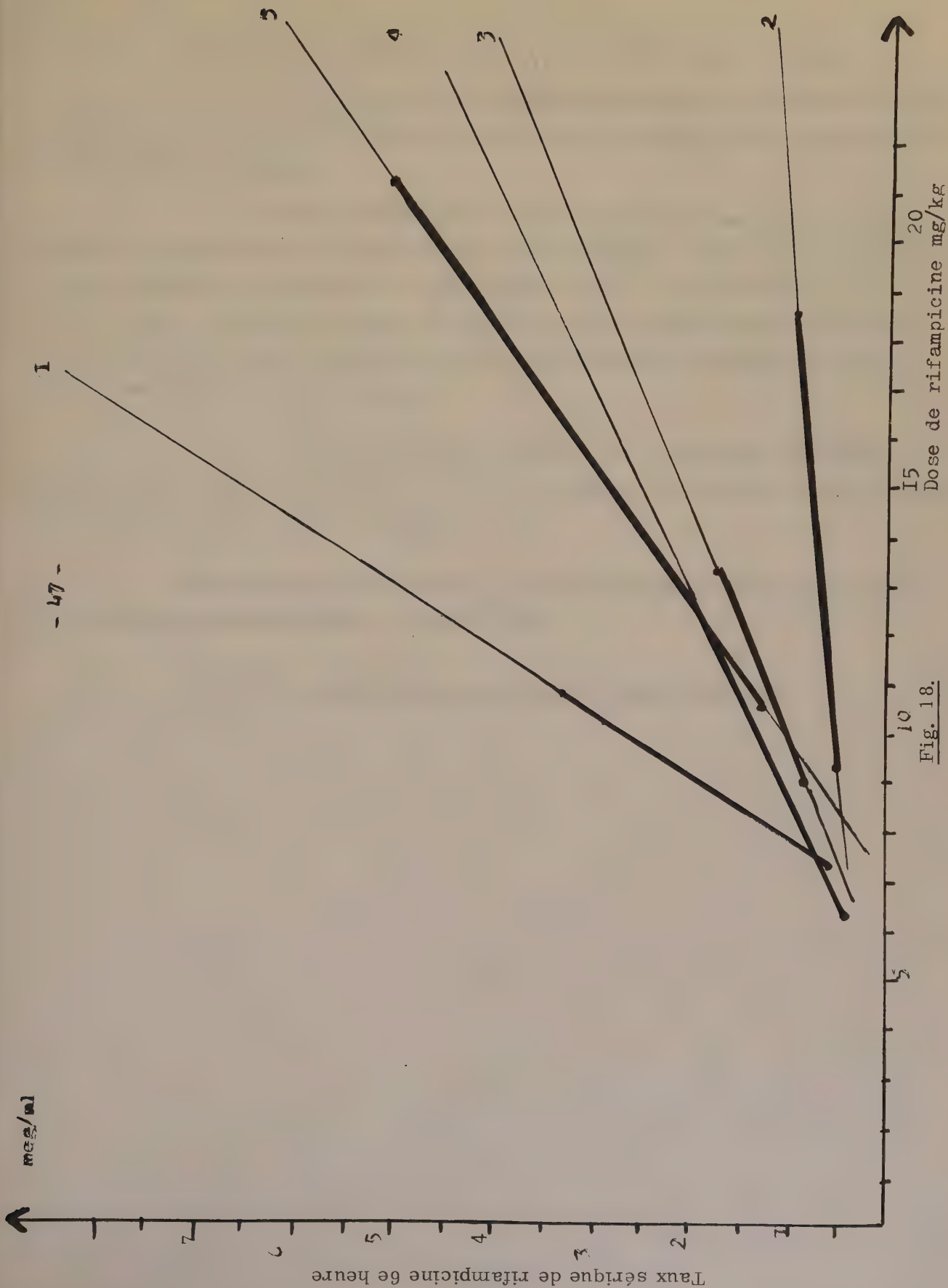


Fig. 17.



Plusieurs observations peuvent être faites sur ces schémas :

a) - Aussi bien à la troisième heure qu'à la sixième heure, et pour tous les malades, une élévation des doses correspond à une élévation des concentrations sériques.

b) - Pour toutes les doses, la concentration de la troisième heure est supérieure à la concentration de la sixième heure. Ceci ne permet pas, cependant, de déterminer l'heure exacte du pic de concentration maximum : on sait que l'horaire de ce pic est variable, et se situe entre la deuxième et la quatrième heure. On peut affirmer, pour nos cinq malades, qu'il ne se situe pas après la sixième heure.

c) - Avec les réserves qu'impose le paragraphe précédent, on peut chercher, sur les schémas, l'ordre de grandeur de la demi-vie de la Rifampicine, chez chacun de nos 5 malades.

La valeur de la demi-vie $T_{0,5}$ est facilement déduite de la pente de la droite troisième heure - sixième heure.

Le tableau suivant donne les valeurs ainsi trouvées.

a) - Ainsi bien à la troisième heure d'après la sixième heure, et pour tous les cas, une déviation des axes correspond à une déviation des

b) - Pour toutes les cases, la concentration de la population est également à la concentration de la sixième heure. Ceci ne permet pas de conclure que la population est restée la même, car on sait que l'horizon de la pic est variable, et se situe entre la quatrième et la sixième heure. On peut affirmer, pour nos cinq cas, qu'il se situe pas après la sixième heure.

c) - Avec les données d'origine le graphique précédent, on

La valeur de la demi-vie $T_{0.5}$ est facilement obtenue de la pente de la droite tracée dans le graphique précédent.

Le tableau suivant donne les valeurs ainsi trouvées.

Tableau n° 17

	<u>1ère mesure</u>		<u>2ème mesure</u>	
	Dose mg/kg	T _{0,5}	Dose mg/kg	T _{0,5}
Malade n° 1	7,3	1 h,20	10,9	2 h,60
Malade n° 2	9,25	1 h,20	18,5	1h ,10
Malade n° 3	9	1 h,30	13,3	1 h,20
Malade n° 4	6,4	1 h.	12,9	2 h,15
Malade n° 5	10,52	3 h,15	21,15	3 h,45

La demi-vie varie d'un malade à l'autre, et d'une dose à l'autre chez un malade donné.

Trois fois, la demi-vie augmente avec la dose ; deux fois, elle diminue lorsque la dose augmente.

L'ordre de grandeur de $T_{0,5}$ mesurée dans notre série, est le même que les valeurs trouvées dans la littérature ; citons par exemple le travail d'Acocella et Coll. (1) qui donne comme valeur de $T_{0,5}$ chez les sujets dont le foie est normal) $2,8 \pm 0,22$ heures.

On peut citer aussi Curci et Coll. (16) qui étudient les variations de $T_{0,5}$: pour ces auteurs la valeur de $T_{0,5}$ varie avec la dose, et avec la durée de traitement : la valeur de $T_{0,5}$ diminue avec le temps (3,3 h. au début du traitement, 1,8 h. après 21 jours), et augmente avec la dose (1,8 h. pour 8 mg./kg. et 2,9 h. pour 16 mg./kg.).

CHAPITRE III

- DISCUSSION

- CONCLUSION

DISCUSSION

L'impression première que l'on retire de l'étude des concentrations sériques de Rifampicine est celle d'une grande dispersion des valeurs trouvées ; tous les auteurs sont d'accord sur ce point, et l'on pourrait citer chacun des travaux publiés. Un exemple frappant se trouve dans l'étude de Verbist (1970 35) qui analyse les valeurs moyennes des concentrations observées dans une série de cent malades : la dispersion autour de chaque moyenne est très grande : citons, par exemple, la concentration moyenne observée 4 heures après la prise de 30 mg./kg. : cette valeur s'établit à 17,7 mcg./ml., mais les valeurs extrêmes sont de 5,05 pour la plus faible, et de 34,4 pour la plus forte.

On a retrouvé, dans notre étude, cette notion de dispersion universellement observée.

Les seules comparaisons utiles seront donc d'ordre statistique, et l'on comprend que l'étude de courtes séries puisse aboutir à des résultats apparemment divergents : c'est ainsi que la corrélation entre les doses de Rifampicine et les concentrations sériques qu'elles fournissent est difficile à établir : certains auteurs vont jusqu'à dire qu'il n'existe aucune corrélation entre ces deux grandeurs : Verbist (1970 36) n'observe aucune différence entre les taux sériques fournis par les doses de 1,200 g., 1,500 g. et 1,800 g. Peut-être ces doses sont-elles trop voisines les unes des autres pour pouvoir mettre cette corrélation en évidence.

En fait si l'on collige les valeurs publiées par des auteurs comme Constans et Coll. (10), Porven et Canetti (30), Curci et Coll. (15), Verbist (35), on s'aperçoit que, toujours, une augmentation de dose aboutit à une augmentation du taux sérique ; on voit aussi que, si l'on cherche l'ordre de grandeur du coefficient de corrélation, on trouve que, 3 heures après la prise buccale, en multipliant la dose par deux, on multiplie le taux sérique par trois. Encore ne s'agit-il là que d'une moyenne.

Un autre point mérite discussion :

Le sexe a-t-il une influence sur le métabolisme de la Rifampicine ? Porven et Canetti (30) tiennent cette influence pour assurée, de même que Canetti, Djurovic, Le Lirzin et Coll. (3), pour qui une même dose aboutit à des concentrations sériques plus élevées chez la femme que chez l'homme, Verbist (36), de son côté, n'a pas observé de différence. Dans notre étude, cette différence apparaît comme possible, mais de faible amplitude et non démontrée.

C O N C L U S I O N

Les concentrations sériques de Rifampicine apparaissent, de l'avis unanime, comme extrêmement variables, non seulement d'une personne à l'autre, mais encore, chez une même personne, selon le jour, selon la durée du traitement préalable, voire même selon l'alimentation.

La forme même de la courbe de concentration sérique peut varier, comme Verbist (36) l'a montré, chez une personne donnée, puisque le pic de concentration maximum peut changer d'horaire, passant d'un horaire précoce certains jours (moins de 2 heures) à un horaire tardif à d'autres jours (au moins 4 heures).

On imagine facilement les conséquences de ces faits dans le domaine thérapeutique, où il s'agit d'être au-dessus du seuil d'efficacité, sans dépasser le seuil de toxicité ; or, il est bien démontré, par exemple par Decroix et Pujet (18) et par Sors et Coll. (31) que les accidents toxiques sont liés entre autres facteurs à l'importance de la concentration sérique.

Il se trouve heureusement que la marge de sécurité séparant le niveau utile du seuil toxique est particulièrement grande pour la Rifampicine : le travail de Canetti, le Lirzin, Porven (5) a montré que la dilution inhibitrice

minimale (DIM) de la Rifampicine, aux doses thérapeutiques habituelles, était d'un niveau particulièrement favorable, mettant la Rifampicine à l'un des tous premiers rangs en ce qui concerne la maniabilité.

On pourrait être tenté de conclure à l'inutilité pratique de la mesure des concentrations sériques de la Rifampicine, et cette conclusion est statistiquement fondée.

Mais il ne faut pas oublier la très grande dispersion des valeurs observées autour de la valeur moyenne et on a vu, au cours de notre travail, que la dose classique de 600 mg., si elle donne une concentration sérique moyenne à bonne distance des seuils d'inefficacité, d'une part, et de toxicité d'autre part, fournit malgré tout, chez quelques sujets impossible à distinguer à l'avance, des concentrations extrêmes soit insuffisantes (< 1 mcg./ml.), soit toxiques (< 20 mcg./ml.), ce qui amène à nuancer très fortement la conclusion négative formulée ci-dessus.

Et c'est, pensons-nous, rester dans les limites du bon sens que de suggérer la conduite suivante :

a) - Faire systématiquement le dosage de la concentration sérique de Rifampicine chaque fois que l'on peut soupçonner un déficit de la fonction hépatique.

b) - Faire ce dosage chez les personnes dont le poids s'écarte notablement, en plus ou en moins, d'une valeur moyenne.

Pour le restant des malades, le dosage systématique s'il ne s'impose pas, reste le seul moyen d'assurer à chacun un traitement sans mauvaise surprise.

La tendance actuelle de faire des traitements intermittents, nécessitant des doses unitaires plus fortes, ne fait que rendre ces suggestions plus impératives.

CONCLUSIONS

1 - La Rifampicine, dérivé semi-synthétique de la Rifamycine SV. ou Rifocine est un médicament polyvalent, hautement actif sur les bactéries gram positives et sur le bacille tuberculeux. Son action tant in vivo, qu'in vitro est bactéricide à concentration suffisante. Les phthisiologues la classent parmi les anti-tuberculeux majeurs et ils se préoccupent d'en utiliser au mieux l'extraordinaire efficacité. Les connaissances pharmacodynamiques sur ce médicament sont donc à connaître le mieux possible, et c'est le sujet du présent travail.

2 - Ces recherches pharmacodynamiques ont été faites chez des adultes jeunes, hommes et femmes, étudiants en général hospitalisés au Centre Edouard Rist, à Paris, et atteints de tuberculose pulmonaire. Le traitement comprend l'association triple (Rifampicine + INH + Ethambutol). Le dosage plasmatique de la Rifampicine a été fait par la technique microbiologique de diffusion en gélose. Les germes d'épreuve sont : *Bacillus brevis* et *Sarcina lutea*.

3 - On observe d'importantes variations dans les concentrations sériques mesurées chez un même malade. Chaque sujet peut présenter des variations importantes du taux plasmatique d'un jour à l'autre (la marge de variation au début du traitement est de l'ordre de plus ou moins 1/10 en moyenne). C'est durant les trois ou quatre premières semaines que ces oscillations sont les plus importantes. Après un mois, lorsque l'adaptation métabolique s'est faite, les chiffres deviennent plus stables chez un malade donné. Il existe ; également une variation du taux plasmatique d'un malade à l'autre pour un traitement identique.

C'est ainsi que les concentrations sériques de Rifampicine, mesurées trois heures après la prise dans un groupe de 73 malades ayant plus de un mois de traitement et recevant 10 mg./kg. de rifampicine buccale, varient entre moins de 1 mcg./ml. à plus de 18 mcg./ml., avec une valeur moyenne voisine de 7 mcg./ml.

4 - Chez un malade donné, la concentration plasmatique trouvée au début du traitement et au bout d'un mois de traitement n'est pas la même. Dans un groupe de 40 malades ainsi observés, la concentration sérique reste stable ou augmente très faiblement chez quelques-uns après un mois de traitement, mais pour la très grande majorité, on observe au bout d'un mois une diminution voisine de 50 %, mesurée avec *Bacillus brevis*.

On sait que cette technique de dosage mesure la rifampicine sous sa forme inchangée, mais ne mesure pas la fraction désacétylée.

La diminution mesurée sur *Bacillus brevis* (rifampicine libre) est plus grande que la diminution mesurée sur *Sarcina lutea* (rifampicine + fraction désacétylée). Ceci montre que le pouvoir anti-tuberculeux ne s'abaisse pas au bout de un mois, autant que les concentrations mesurées par *Bacillus brevis* le laisseraient attendre.

5 - Une dose de 10 mg./kg. (entre 8 mg./kg. et 12 mg./kg.) donnée à 49 malades au début du traitement (moins d'une semaine) donne des concentrations sériques très variables entre moins de 1 mcg./ml. et 20 mcg./ml. La marge de variations est donc extrêmement grande.

Il semble exister à ce moment deux groupes de malades : l'un atteignant des concentrations sériques maximales assez vite et groupées autour d'une valeur moyenne de 12 mcg./ml.

L'autre groupe n'atteint à la 3e heure que des valeurs très petites voisines de 5 mcg./ml. ; dans cette dernière catégorie, le pic maximal est vraisemblablement plus tardif.

6 - Au bout d'un mois de traitement, la répartition apparaît plus homogène.

Un groupe de 73 malades mis dans les mêmes conditions que précédemment montre une répartition unique de valeur centrale voisine de 6 mcg./ml. avec des valeurs extrêmes très dispersées inférieures à 1 mcg./ml. et supérieures à 18 mcg./ml.

7 - Les concentrations sériques de rifampicine subissent donc des variations très importantes pour un même individu et ont des valeurs très différentes à l'intérieur d'un certain groupe de malades traités dans les mêmes conditions. Il convient donc dans le traitement de la tuberculose de donner des doses qui assurent une marge de sécurité suffisante.

L'idéal serait de doser la concentration sérique chez chaque malade, car les concentrations sériques fournies par une dose chez un malade donné sont imprévisibles.

Vu, le Président du JURY

Vu, le Doyen

P. CHAULET

ABDELMOUMENE

Vu et Permis d'Imprimer

Alger, le

LE RECTEUR de l'UNIVERSITE d'ALGER

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACOCELLA G., PAGANI V., MARCHETTI M., BARONI G.C., and NICOLIS F.B. -
Kinetic studies on Rifampicin.
I - Serum Concentration analysis in subjects treated with different oral doses over a period of two weeks.
Chemotherapy 1971, 16, 956-970.
- 2 - BROUET G., MODAI J., VERGEZ P. -
Essais cliniques de la rifampicine en monothérapie.
Rev. Tuberc. (Paris). 1969, 33, 27-42.
- 3 - CANETTI G., DJUROVIC V., LE LIRZIN M., THIBIER R. et LEPEUPLE A. -
Etude comparative de l'évolution des taux sanguins de rifampicine chez l'homme par deux méthodes microbiologiques différentes.
Rev. Tuberc. 1970, 34, 93-106.
- 4 - CANETTI G. KACZMIERCZAK A., et LE LIRZIN M. -
Un classement des drogues anti-tuberculeuses selon les taux sanguins chez l'homme.
Rev. Tuberc. (Paris) 1971, 35, 5-37.
- 5 - CANETTI G., LE LIRZIN L., PORVEN G. -
Comparaison entre la rifampicine et l'isoniazide. Dilutions inhibitrices minimales de sérum de l'homme aux doses thérapeutiques habituelles.
Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33 bis, 91-94.
- 6 - CANETTI G., PARROT R., PORVEN G., LE LIRZIN M. -
Les taux de rifampicine dans le poumon et dans les lésions tuberculeuses de l'homme.
Acta. Tuberc. Pneumol. Belg. 1969, 60, 315-322.
- 7 - CHABBERT Y. -
Expertise pharmacologique et bactériologique de la rifampicine
Bull. Inst. Pasteur 1967 (non publié).

8 - CHABBERT Y. et BOULINGRE H. -

Modifications pratiques concernant le dosage des antibiotiques en clinique.

Rev. Franç. Et Clin. Brol., 1957, 17, 636.

9 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M. -

Etude des taux plasmatiques de rifampicine et de leurs variations (440 dosages).

Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 1969, 60, 289-314.

10 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M. -

Les taux plasmatiques de rifampicine. Etude des corrélations cliniques et biologiques sur 440 dosages.

Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33 bis, 97-110.

11 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M. -

Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux pulmonaires.

Rev. Tuberc. (Paris), 1968, 32, 991-1.006.

12 - CURCI G., DELLA CAVA F., VITALE L. -

Sulla repartizione fra sangue e liquor della rifampicina AMP.

Minerva med. 1969, 60, 2.399-2.402.

13 - CURCI G., NINNI A., DI MEAZZA F. -

Indagini sperimentali sulla farmaco cinetica della rifampicina.

Arch. Tisiol., 1968, 23, 293-314.

14 - CURCI G., NINNI A., IODICE F. -

Quelques considérations sur la pharmacocinétique de la rifampicine.

Acta. Tuberc. Pneumol. Belg. 1969, 60, 276-287.

15 - CURCI G., BORGAMINI N., DELLI VENERI F., NINNI A., NITTI V. -

Sul Comportamento della cinetica della rifampicina e del tasso bilirubinemico doposomministrazione isolata o ripetuta di differenti dosi per Kg. peso corporeo nell'uomo.

Arch. Tisiol. 1970, 25, 6, 427-440.

16 - CURCI G., NINNI A., SCOLES E. -

Quelques recherches sur la pharmacocinétique de la rifampicine.

Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33 bis, 81-90.

17 - DECROIX G., KREIS B., SORS CH., BIRENBAUM J., LE LIRZIN M., CANETTI G. -

Comparaison entre les régimes rifampicine-isoniazide administré quotidiennement et rifampicine - isoniazide administré deux fois par semaine.

(Premiers résultats d'une étude comparative poursuivie dans quatre services de la région parisienne).

Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33, 751-768.

8 - CHAMBERT Y. et ROBERTS M. -

9 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude des taux plasmatiques de nitrogène et de leurs variations

10 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -

Etude de l'absorption des médicaments

11 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude de l'absorption des médicaments dans les différents états de la nutrition

12 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -

13 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude de l'absorption des médicaments dans les différents états de la nutrition

14 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude de l'absorption des médicaments dans les différents états de la nutrition

15 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude de l'absorption des médicaments dans les différents états de la nutrition

16 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude de l'absorption des médicaments dans les différents états de la nutrition

17 - CHAMBERT Y., SAINT-PAUL M., MORIN Y., ROBERTS G., TARDY M. -
Etude de l'absorption des médicaments dans les différents états de la nutrition

18 - DECROIX G., et PUJET J. Cl. -

Effets collatéraux systémiques des traitements anti-tuberculeux intermittents par la rifampicine.
Rev. Tuberc. (Paris), 1971, 35, 7, 733-743.

19 - DE RAUTLIN DE LA ROY Y., MORICHAU-BEAUCHANT G., PATTE F., (avec la collaboration technique de Mesdemoiselles AUBUGEAU A.M. et ROTHE B.). -

Comparaison des taux sériques de rifampicine avec une posologie habituelle et réduite (600 et 300 mg. par Kg.).
Médecine et maladies infectieuses, 1971-72, 12 spécial, 495-503.

20 - DE RAUTLIN DE LA ROY Y., PATTE F. et MORICHAU-BEAUCHANT G., avec la collaboration technique de Mesdemoiselles AUBUGEAU A.M., et ROTHE B. -

Taux sériques de rifampicine avec des posologies réduites (300 mg./jour).
Rev. Tuberc. 1971, 35, 342-349.

21 - FURESZ S. -

Chemical and biological properties of rifampicin.
Antibiotica et Chimotheapia, 1970, 16, 316-351.

22 - LARBAOUI D., BOULAHBAL, F., CHAULET P., OUSSEDIK N., MAZOUNI L. -

Taux sériques de rifampicine chez les diabétiques.
J. Med. Maroc, 1972, 8, Suppl., 155-157.

23 - LARRAOUI D., CHAULET P., GROSSET J., ABDELRAOIM K. OUSSEDIK N., COUCKE CH., BENABDELLAH L. -

Le traitement intermittent de la "tuberculose chronique invétérée" par l'association rifampicine-éthambutol : résultats préliminaires d'une enquête contrôlée à Alger.
Rev. Tuberc. (Paris) 1970, 34, 559-566.

24 - MIANO G., PERUZZI G. -

La rifampicina = attivita antibatterica, assorbimento, diffusione ed eliminazione nell'uomo esperienze cliniche.
Atti Acad. lanciaiana, 1969, 435, 46-48.

25 - MUZIKRAVIC T., SIVCEV - LOVODIC. -

Les concentrations sériques de la rifadine.
Symp. sur la Rifampicine, Prague, 1970, 38, 43.

26 - NINNI A., DI FILIPPO A., DEL BONO M., NATALI P. -

I livelli serici di rifampicina in funzione della posologia e delle modalita di somministrazione.
Arch. Tisiol. Mal. App. Respir., 1967, 22, 487-498.

THE HISTORY OF THE

REIGN OF CHARLES THE FIRST

IN THE YEAR 1649

BY JOHN BURNET

IN TWO VOLUMES

LONDON

1704

Printed by J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

By Authority, Printed for J. Streater, at the Sign of the Crown, in St. Dunstons Church-yard.

- 27 - NITTI V., DELLI VENERI F., NINNI A., MEOLA G. -

Sul comportamento dei livelli ematici di rifampicina nel corso del trattamento.

Arch. Tisiol. Mal. App. Respir., 1970, 25, 310-320.

- 28 - OSCHKINAT F., and FLEMMING J. -

Serum levels after administration of Rifampicin.

Respiration : 1971, 28, Suppl., 29-39.

- 29 - PECHERE J. CL., et TANCREDE C. -

Evolution des concentrations sériques et urinaires de la rifampicine au cours des traitements.

Path. Biol., 1969, 17, 155-158.

- 30 - PORVEN G. et CANETTI G. -

Le taux de rifampicine dans le sérum de l'homme.

Rev. Tuberc. (Paris) 1968, 32, 707-716.

- 31 - SORS CH., SARRAZIN A. et HOMBERG J.C. -

Accidents hémolytiques récidivants d'origine immuno-allergique au cours d'un traitement intermittent par la rifampicine.

Rev. Tuberc. 1972, 36, 405-416.

- 32 - VERBIST L. -

Etude expérimentale de l'activité de la rifampicine "in vitro" et "in vivo". Taux sanguins.

Rev. Tuberc. (Paris), 1969, 33 bis, 59-60.

- 33 - VERBIST L. -

Experimentelle Grundlagen der intermittierenden Behandlung.

Pneumologie, 1970, Suppl. p. 31.

- 34 - VERBIST L. -

Intermittierende Therapie bei Fällen von fortgeschrittener Lungentuberkulose. Vorläufiger Bericht.

Pneum., 1970, Suppl. p. 407.

- 35 - VERBIST L. -

Pharmacological study of rifampicin after repeated high dosage during intermittent combined therapy. I - Variation of the rifampicin serum levels (947 determinations).

Respiration 1971, 28, Suppl., 7-16.

- 36 - VERBIST L. -

Rifampicin blood levels in man.

Acta Tuberc. Pneumol. Belg., 1969, 60, 288-298.

37 - VERBIST L. -

Tuberculostatic activity of rifampicin "in vitro" and "in vivo".
Proc. V th. Int. Congr. Chemother. 1967, 11-2, 521-524. (Vienne).

38 - VERBIST L., GYSELEN A. -

Antituberculous activity of rifampicin "in vitro" and "in vivo"
and the concentrations attained in human blood.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 98, 923-932.

39 - VERBIST L. and ROLLIER F. -

Pharmacological study of rifampicin after repeated high dosage
during intermittent combined therapy.
II - Bilirubin levels and other biochemical determinations.
Respiration 1971, 28, Suppl., 17-28.

40 - VERGEZ P., BROUET G., et MODAI J. -

Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie - étude des
taux sanguins.
Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33, 27-42.

41 - VERGEZ P., BROUET G., MODAI J. -

Evolution des taux sériques de rifampicine chez 17 malades tuber-
culeux recevant 900 mg. en deux prises pendant 90 jours.
Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33 bis, 95-96.

37 - VERNIER J. -
Toxicological activity of rifampicin "in vitro" and "in vivo".
Ann. V. et. Coll. Chim. 1967, 22-23, 231-234. (France).

38 - VERNIER J., COLIN A. -
Antibacterial activity of rifampicin "in vitro" and "in vivo".
Ann. V. et. Coll. Chim. 1967, 22-23, 235-236.

39 - VERNIER J. and FORTIN F. -

40 - VERNIER J. and FORTIN F. -

41 - VERNIER J., FORTIN F., and MONT J. -
Antibacterial activity of rifampicin in man. - *Ann. V. et. Coll. Chim.*

42 - VERNIER J., FORTIN F., and MONT J. -
Inhibition des deux souches de rifampicine chez 17 malades tuberculeux.
Ann. V. et. Coll. Chim. 1967, 22-23, 237-238.

TABLE des MATIERES

	<u>Pages :</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>I - MATERIEL et METHODES</u>	
1 - Etude menée sur la clientèle du Centre Edouard Rist à Paris	2
2 - Traitement auquel ils sont soumis :	
a - Traitement schématique	2
b - Dose utilisée	2
3 - Dosage de la Rifampicine	3
<u>II - RESULTATS des MESURES</u>	
A - RESULTATS INDIVIDUELS :	
1 - Stabilité de la concentration sanguine dans le temps	4
a - Stabilité quotidienne sur une durée de 5 jours.	4
b - Stabilité à long terme sur une durée de quelques mois	8

B - RESULTATS STATISTIQUES :

1 - Répartition des valeurs fournies par une dose de Rifampicine de 10 mg./kg.	23
a - Courbes de répartition	
b - Conclusions :	
- 1re Constataction	23
- 2e Constataction	33
- 3e Constataction	33
2 - Corrélation entre les concentrations sériques à la 3e heure et la dose en mg./kg. de poids (sur Bacillus brevis) après un mois de traitement ..	36
- Etude statistique	36
3 - Corrélation entre dose de Rifampicine et taux sérique	39
- Etude individuelle	39

III - DISCUSSION	52
------------------------	----

- CONCLUSION	53
--------------------	----

IV - LES CONCLUSIONS	55
----------------------------	----

V - BIBLIOGRAPHIE

